



INFORMATIVO DO CRIM

CENTRO REGIONAL DE INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTOS
INICIATIVA DO CRF-RJ E FACULDADE DE FARMÁCIA DA UFRJ

"Trabalhando pela construção de uma política de uso racional dos medicamentos."

Ano IV - Número 5 – Set/Outubro de 2002

EDITORIAL

Nesta edição, apresentamos as terapêuticas mais freqüentemente utilizadas no tratamento das dislipidemias.

O aumento das gorduras no sangue é a principal causa de uma doença crônica chamada de aterosclerose que se caracteriza por depósito dessas gorduras na parede das artérias causando endurecimento e até obstrução dos vasos sanguíneos.

A aterosclerose é certamente a principal responsável por doenças cardiovasculares como angina, infarto e derrames e são a principal causa de morte no Brasil. Cerca de 300 mil brasileiros morrem por ano devido a doenças do coração.

Após a instalação, a aterosclerose é de difícil tratamento, por isto a prevenção é nossa principal arma para reduzir os riscos de doenças circulatórias e mortes por aterosclerose, assim é de suma importância a assistência farmacêutica aos pacientes e usuários no que se refere aos riscos, a prevenção e o tratamento da doença, a fim de que possamos garantir uma melhor adesão ao tratamento e qualidade de vida.

Nos colocamos à disposição para esclarecimentos sobre os tópicos aqui abordados, bem como a respeito de qualquer outra dúvida sobre medicamentos.

CRIM

COORDENADORA:

Profa. Márcia Maria Barros dos Passos

SUB-COORDENADOR:

Prof. Luiz Fernando Secioso Chiavegatto.

COLABORADORES:

Profa. Rita de Cássia A. Barros

Dra. Náira Villas Boas V. de Oliveira

Editores e Redatores:

Marcelo Kropf Fermam

Tiago Rodrigues Correia Pinto

ENDEREÇOS:

<http://www.farmacia.ufrj.br/extensao/crim.htm>

e-mail: crim@pharma.ufrj.br

Telefone: (21) 2562-6619

FAX: (21) 2260-7381

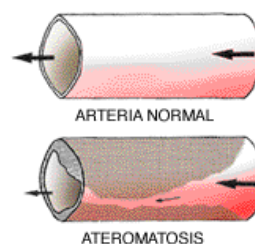
UFRJ - Ilha do Fundão - Edifício do CCS, Bloco L -
Farmácia Universitária

Terapêutica das Dislipidemias



Introdução

Os níveis altos de colesterol total, triglicerídeos e de lipoproteína de baixa densidade (LDL), junto com níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) são considerados como fatores de risco de enfermidade cardíaca e cardiovascular. Isto ocorre devido à formação de ateromas. Sem dúvida uma das maneiras mais eficientes de prevenir estas doenças é controlar o colesterol, tendo em vista que ele é um dos principais componentes das placas gordurosas que se formam nas artérias e que levam a obstrução progressiva da circulação sanguínea.



A terapêutica das dislipidemias, de comprovada eficiência, tem por finalidade fundamental a prevenção primária e secundária da Doença Arterial Coronariana (DAC) e da Doença Arterial Cerebrovascular e periférica. Eventualmente, pode objetivar a regressão de xantomas e a diminuição dos riscos de pancreatite aguda. Deve ser indicada sistematicamente e mantida indefinidamente. A terapêutica deve ser iniciada com mudanças individualizadas no estilo de vida, que

compreendem hábitos alimentares saudáveis, busca e manutenção do peso ideal, exercício físico aeróbico regular, combate ao tabagismo e promoção do equilíbrio emocional. Não sendo atingidos os objetivos propostos, deve ser considerada a introdução de drogas isoladas ou associadas, dependendo das necessidades, com manutenção da dietoterapia. Excepcionalmente, outras medidas podem vir a ser adotadas, caso não ocorra sucesso no uso dessas drogas ou pela impossibilidade do paciente perseverar nos objetivos propostos.

Agentes Hipolipemiantes

Estatinas

Três grupos de medicamentos são considerados hoje, tratamento de primeira linha: inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas ou vastatinas), resinas de intercâmbio iônico e o ácido nicotínico. São fármacos que tem demonstrado eficácia em ensaios clínicos controlados e sua capacidade de reduzir as frações lipídicas é relativamente alta. As resinas de intercâmbio iônico e o ácido nicotínico são medicamentos muito experimentados, mas em geral, são mal tolerados.

Vastatinas - Conhecidas também por estatinas, esses fármacos inibem parcialmente a HMG-CoA redutase, levando à diminuição da síntese intracelular do colesterol, ao aumento da formação dos LDL-receptores e à diminuição das VLDL. Diminuem a produção e aumentam o catabolismo das LDL e diminuem a formação de apo B e a concentração de CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol).

Sua ação sobre a Lipoproteína A - Lp(a) não foi demonstrada. Não prejudicam a síntese de hormônios esteróides e não interferem na formação e função da membrana celular.

Ingeridas por via oral, distribuem-se seletivamente para o fígado e são excretadas principalmente pelas fezes (83%) e urina (10%). Seu efeito começa a ser verificado após duas semanas de uso, estabilizando-se a partir da 4ª semana. Dele resultam diminuições do Colesterol Total (CT) (ao redor de 30%) e do LDL-c (20% a 40%), dos TG e das VLDL (em torno de 20%), e possível elevação do HDL-c

(até 10%).

São bem toleradas, mas podem ocasionar efeitos colaterais em até 2% dos pacientes: sintomas gastrointestinais, dores musculares e elevação da TGO, TGP e CPK(creatina fosfoquinase). Essas alterações são transitórias, desaparecendo espontaneamente ou com a suspensão da droga. Elevações de até três vezes o valor inicial da TGO e TGP e até 10 vezes da CPK não requerem interrupção do tratamento. Dores musculares podem ou não ser acompanhadas por elevação da CPK. Rabdomiólise pode ocorrer na presença de associação com imunossuppressores, fibratos, ácido nicotínico e eritromicina. Eventuais distúrbios do sono também são relatados por alguns pacientes.

São hoje consideradas medicamentos de primeira escolha para a terapêutica da hipercolesterolemia isolada, poligênica ou familiar heterozigótica. Na forma homozigótica, pode haver pequena resposta em decorrência de ação não ligada a LDL-receptores. Existem relatos, na literatura, demonstrando seus efeitos benéficos também nos tipos IIb, III e na hiperlipidemia combinada familiar.

Não são indicadas para mulheres grávidas ou em fase de aleitamento e para aquelas com possibilidade de engravidar. Seu emprego em crianças e adolescentes ainda não está definitivamente esclarecido. Estudos a longo prazo demonstraram boa tolerância às vastatinas em indivíduos maiores de 20 anos e em idosos.

São contra-indicadas na presença de doença hepática e de elevações persistentes das transaminases hepáticas e das bilirrubinas. Podem ser usadas em doentes renais crônicos.

Vale ressaltar porém que o largo uso das estatinas vem junto com um certo descuido a respeito dos seus efeitos colaterais. Valores seguros de laboratório não foram determinados, contra-indicações não foram consideradas seriamente e a falta de estudos clínicos quanto aos objetivos foram negligenciados. Como resultado, houve a retirada do mercado do medicamento à base de cerivastatina (Lipobay – Bayer) devido a mortes causadas pela sua utilização. O efeito

colateral apontado como causa das mortes foi a rabiomiólise que consiste em uma degeneração muscular resultante de uma quebra nas células dos músculos e a liberação de seu conteúdo no fluxo sanguíneo. Além disso existem estudos diversos sobre efeitos colaterais das estatinas, como por exemplo a carcinogenicidade em roedores, a supressão da produção de óxido nítrico endotelial quando da retirada rápida das estatinas, o aumento da taxa de mortalidade e de ataques de coração nos pacientes que tomaram estatinas logo após síndromes coronárias agudas e o aumento substancial do risco de polineuropatia idiopática em pacientes tomando estatinas por um longo período de tempo.

*Um novo medicamento deverá ser lançado nos Estados Unidos até outubro. O **Crestor®**, produzido pela multinacional farmacêutica AstraZeneca, está sendo considerado por especialistas o principal lançamento da indústria de medicamentos depois do Viagra. É uma das armas mais promissoras no combate ao colesterol. Se tudo correr conforme o previsto, o **Crestor®** (rosuvastatina) chega ao Brasil no segundo semestre de 2003.*

Apresentação e posologia máxima - No Brasil são comercializados **Citalor®** e **Lipitor®** (atorvastatina), **Mevacor®, Minor®** e **Reducol®** (lovastatina), **Clinfar®, Lovacor®, Sinvascor®** e **Zocor®** (sinvastatina), **Pravacol®** e **Mevalotin®** (pravastatina), **Lexcol®** (fluvastatina).

Os comprimidos, nas doses habituais, devem ser administrados após o jantar. Doses mais elevadas podem ser repartidas pela manhã e à noite. Os ajustes das doses devem ser feitos, se necessário, a cada quatro semanas. Não foi descrita taquifilaxia.

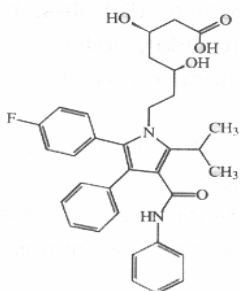


Fig. Estrutura de uma estatina

Seqüestrantes de ácidos biliares

São resinas de troca iônica que se ligam aos ácidos biliares, bloqueando seu ciclo êntero-hepático e aumentando o número de receptores para LDL. Conseqüentemente, diminuem o CT e o LDL-c (até 30%). Como aumentam a síntese das VLDL, podem elevar os TG (10% a 20%). Podem ser observados aumentos de até 8% no HDL-c, provavelmente decorrentes de maior ativação da LCAT (Lecitina colesterol acil-transferase). Não reduzem as concentrações plasmáticas de Lp(a).

Fibratos

Diminuem a síntese hepática da apo-B e das VLDL, destas últimas pela menor disponibilidade de ácidos graxos livres; aumentam a lipólise das VLDL e a remoção de seus remanescentes devido à maior atividade da LLP (enzima lipase lipoprotéica); aumentam a atividade dos receptores hepáticos para as LDL; e elevam o nível do HDL-c.

Alguns estudos sugerem diminuição dos níveis elevados de Lp(a). Diminuem a fibrinogenemia e a atividade do fator VII e aumentam a capacidade fibrinolítica do plasma. Pelas ações sobre a coagulação sanguínea, potencializam a ação de anticoagulantes orais. Possuem também certo efeito hipoglicemiante. São drogas de primeira escolha no tratamento das hipertrigliceridemias endógenas, da disbetalipoproteinemia e das hiperlipidemias mistas (IIb, familiar combinada) quando os TG forem muito elevados. São de uso alternativo nas hipercolesterolemias.

Ácido nicotínico e derivado

Inibem a lipase hormônio-sensível, intracelular, do tecido adiposo, diminuindo a liberação de AGL (ácidos graxos livres) para o fígado e, conseqüentemente, a formação das VLDL; diminuem também a síntese de apo B e das LDL e a remoção das HDL; e aumentam o catabolismo da Lp(a).

Probuco

Seu mecanismo de ação hipolipemiante não está totalmente esclarecido. Possui efetiva ação antioxidante e se sabe que diminui a absorção intestinal de colesterol e aumenta a captação das LDL, por via não mediada por receptores. Aumenta também a excreção de ácidos biliares, diminui a síntese hepática e a secreção das VLDL, diminui a síntese e aumenta o catabolismo de apo-AI e AII, estimula a proteína de transferência (CETP), aumenta a transferência do colesterol das HDL para outras LP e retira o colesterol da célula. Esta última ação poderia explicar a redução de xantomias. Estimula a produção de apo-E.

Ácidos graxos ômega-3

Diminuem a produção das VLDL e modificam o metabolismo das prostaglandinas. Seu efeito sobre as LP requer doses elevadas (10-20g/dia), limitando-se seu uso eventual à associação com os fibratos, em raros casos de hipertrigliceridemias resistentes.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Tipo de dislipidemia	1ª escolha	2ª escolha	Associações
I	nenhum medicamento é utilizado		
IIa	vastatinas	Resinas	vastatinas
		Fibratos	resinas
		ác. Nicotínico	fibratos
IIb	fibratos	Probuco	probuco
		Vastatinas	vastatinas
III	vastatinas	ác. Nicotínico	ác. nicotínico
			ambos
		Vastatinas	vastatinas
IV	fibratos	ác. Nicotínico	ác. nicotínico
			ambos
V	fibratos		ác. nicotínico

Associação de medicamentos

Não havendo resposta satisfatória à terapêutica dietética e a um medicamento, pode-se empregar a associação de medicamentos. Esse procedimento, além de melhorar os resultados, permite a utilização de doses menores de cada medicamento, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais aumentando

sua tolerância.

Há associações que merecem particular cuidado, por seus eventuais efeitos colaterais potencialmente graves, como, por exemplo, vastatinas com fibratos ou ácido nicotínico.

Considerações para o alcance das metas

Mudança de hábito alimentar - Considerar o padrão alimentar atual do paciente e suas possíveis condições de mudança.

Dietoterapia - Propiciar cardápio diversificado e ao mesmo tempo agradável e prático, a fim de que se obtenha observância ao tratamento.

Nutricionista - Deve-se recorrer à orientação de nutricionista, sempre que necessário. É importante, para esta orientação, a obediência à seguinte anamnese alimentar:

- 1) frequência da ingestão dos grupos alimentares;
- 2) local e horários das refeições;
- 3) preferências, alergias e aversões alimentares.

Interação clínico-laboratorial - O controle do perfil lipídico deverá ser realizado, em média, a cada 2 meses.

Bibliografia

✓ Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento Arq. Bras. Cardiol. 1994; 63(supl): 1-13; 2ª Ed.

✓ Bases Farmacológicas da Terapêutica, Goodman & Gilman, 8.ª Edição, pag 580-588

Internet:

<http://geocities.com/HotSprings/3378/dislip.html>

<http://sbgg.com.br/publico/artigos/dislipidemias.htm>

<http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos/43.htm>

http://www.jornaldebrasil.com.br/antiores/22-07/saude_2.htm

<http://www.drmundi.com.br/enciclopedia.cfm?nome=Hiperlipidemia%20mista>

http://www.bbc.co.uk/portuguese/ciencia/020705_coracaomtc.shtml

Outros:

✓ MICROMEDEX vol. 112.

✓ CEF 98.