

Terapêutica das hiperlipemias: como e por quê

JOSÉ ERNESTO DOS SANTOS

O tratamento das hiperlipemias envolve dois tipos de abordagem, a dietoterapia e a farmacoterapia. A dietoterapia tem suas bases de aplicação bastante conhecidas e estabelecidas dentro de sólidos princípios científicos. A redução da ingestão de açúcares simples, álcool e energia tem efeito importante na redução da trigliceridemia. A redução na ingestão de colesterol e gordura saturada ativa os receptores de LDL, aumentando o catabolismo dessas lipoproteínas. As drogas usadas para a redução da lipemia podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas com efeito mais significativo na redução da trigliceri-

demia e aquelas com efeito mais significativo sobre a colesterolemia. As estatinas são as drogas mais efetivas para a redução da colesterolemia. Essas drogas podem atuar também na prevenção da formação de placas, na redução da progressão e na estabilização das mesmas. Algumas delas modificam a biologia da placa pela redução da agregação de plaquetas e pela alteração da contratilidade da artéria.

Palavras-chave: hiperlipemias, tratamento, dietoterapia, drogas.

HiperAtivo 1999;2:158-62

Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP

Endereço para correspondência:

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP — CEP 14049 — Ribeirão Preto — SP

Recebido para aprovação: 26/3/1999. Aceito para publicação: 6/4/1999.

O PAPEL DA DIETOTERAPIA

Muito se discute, e por que não dizer mistifica-se, sobre a eficácia da dietoterapia sobre os níveis séricos de lípidos. Nunca é demais lembrar que as hiperlipemias (hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias) não são por si só doenças, mas sinais laboratoriais de uma série muito grande de doenças (incluindo aqui as de origem genética), e que, obviamente, dependendo da etiologia, têm resposta muito variada. De maneira geral, as hipertrigliceridemias respondem melhor que as hipercolesterolemias ao tratamento dietético. A redução (e não necessariamente abolição) da ingestão de açúcares simples e de álcool acompanhada da perda de peso determina, em geral, reduções significativas da trigliceridemia. A perda de peso tem também papel importante no tratamento.

Nas hipercolesterolemias encontramos as maiores variações de resposta. Os princípios dietéticos e seu racional são bastante conhecidos. Sabemos que existem fatores que ativam e que suprimem a função dos receptores de LDL. Eles

constituem os mecanismos básicos utilizados para definir os princípios da dietoterapia e da farmacoterapia das hiperlipemias. Em geral, pode-se dizer que os ácidos graxos saturados (que suprimem a expressão dos receptores de LDL) aumentam a colesterolemia, e que os insaturados (que ativam a atividade ou a expressão dos genes dos receptores de LDL) tendem a diminuí-la. O colesterol dietético é outro nutriente que também tende a elevar a colesterolemia, embora com variabilidade de resposta muito maior. Portanto, o objetivo principal das dietas hipolipemiantes para reduzir o colesterol plasmático consiste em diminuir a ingestão de ácidos graxos saturados e colesterol.

Na prescrição da fase 1 da dieta da “American Heart Association” visamos à redução na ingestão dos alimentos mais ricos em gorduras saturadas e colesterol. A dieta da fase 2 requer atenção ainda mais cuidadosa, pois preconiza diminuição mais drástica na ingestão desses nutrientes. Em ambas as fases é importante que o paciente saiba que todas as mudanças propostas devem ser duradouras e que o terapeuta te-

nha em mente que as mudanças de estilo de vida (inclusive os hábitos alimentares) sempre devem ser graduais, pois só assim elas podem ser duradouras. Para redução da ingestão de gordura saturada, sempre pensamos nas gorduras de adição. A manteiga, por exemplo, contém cerca de 50% de gordura saturada (principalmente ácido palmítico e mirístico), 3% de poliinsaturada e 23,4% de monoinsaturada, além de conter 219 mg% de colesterol. As margarinas variam muito em sua composição, que depende dos tipos de óleos utilizados na sua fabricação e do seu grau de hidrogenação. Em geral, quanto mais cremosa a margarina, menor seu grau de hidrogenação, menor a quantidade de gordura saturada e, provavelmente, menor o conteúdo de ácidos graxos transisoméricos. Se considerarmos que o conteúdo de ácidos graxos trans das margarinas produzidas no Brasil é semelhante ao das produzidas nos Estados Unidos (7% a 24%), esse valor fica muito abaixo à quantidade de gordura saturada encontrada na manteiga. Além disso, as margarinas contêm mais ácidos graxos poliinsaturados e não contêm colesterol. Portanto, deve ser recomendada a utilização de margarinas cremosas, em quantidade prudente, de maneira a não aumentar o conteúdo de gordura total da dieta. Quanto aos ácidos graxos trans, eles reduzem os níveis de HDL-colesterol e elevam os níveis de LDL-colesterol. Por esse motivo, as margarinas duras devem ser evitadas.

Há duas categorias de ácidos graxos poliinsaturados: os ômega-6, representados principalmente pelo ácido linoléico, e os ômega-3, cujo representante vegetal é o ácido linolênico e o representante animal, presente na gordura de peixe, é o ácido eicosapentanóico (EPA) e o ácido docosa-hexanóico (DHA).

A substituição da gordura saturada da dieta pelo ácido linoléico promove diminuição da colesterolemia. Por isso, durante muitos anos, recomendaram-se dietas com alto conteúdo de ácido linoléico na alimentação do hipercolesterolêmico; entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos do consumo desse ácido graxo em grande quantidade por longo período de tempo. Assim sendo, a ingestão de ácido linoléico não deve exceder 7% do valor calórico total da dieta. Vários óleos vegetais são ricos em ácido linoléico, entre eles os de girassol, milho e soja. Apesar de esses óleos serem ricos em ácidos graxos poliinsaturados e pobres em ácidos graxos saturados, devem ser consumidos com moderação, pois também podem levar ao ganho energético de peso devido ao alto conteúdo energético.

O efeito das fibras dietéticas sobre a lipemia também deve ser ressaltado. Dois são os tipos de fibras alimentares: as insolúveis, representadas por celulose, hemicelulose e lignina, e as solúveis, representadas pela pectina. A ingestão média total de fibras dietéticas nos Estados Unidos é de 5 a 20 g/dia. As fibras solúveis reduzem os níveis de colesterol total e de colesterol-LDL. Isso não ocorre com as fibras insolúveis. A

ingesta diária de 56 g de farelo de aveia (11 g de fibras totais, 6 g de fibras solúveis) ou de farinha de aveia (5 g de fibras totais, 3 g de fibras solúveis) pode reduzir os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol em 5 mg/dl. Os mecanismos pelos quais as fibras dietéticas reduzem os níveis de colesterol não são conhecidos. Algumas evidências existem para as hipóteses de que elas modulem a absorção de colesterol e que seu metabolismo intestinal produza ácidos graxos que reduzam a síntese hepática de colesterol.

POR QUE E COMO AGEM AS DROGAS?

As drogas utilizadas para a redução da concentração de lípides no sangue podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas que possuem efeito mais significativo na redução dos triglicerídeos e aquelas que reduzem com maior intensidade os níveis séricos de colesterol. As drogas mais efetivas na redução da concentração de colesterol, as estatinas, podem prevenir a formação, reduzir a progressão e causar regressão das lesões ateroscleróticas⁽¹⁾. Algumas destas melhoram, ainda, a resposta coronariana aos agentes dilatadores, modificam a biologia da placa, e reduzem a agregação plaquetária, modificando ou não a multiplicação de células musculares lisas e apresentando efeito antiinflamatório⁽²⁻⁴⁾.

Inibidores da HMG-CoA redutase

Lovastatina (Mevacor®), pravastatina (Pravacol®), sinvastatina (Zocor®), fluvastatina (Lescor®), atorvastatina (Liptor® e Citalor®) e cerivastatina (Lipobay®) são as drogas que possuem os princípios ativos (ou que neles se transformam) que competem com a HMG-CoA redutase, reduzindo a formação de mevalonato e, conseqüentemente, a formação de colesterol. Essa ação estimula a formação dos receptores de LDL, aumentando sua taxa catabólica. A soma de redução de síntese e aumento do catabolismo representa os mecanismos básicos de redução de sua concentração plasmática. São as drogas mais efetivas na redução da colesterolemia, embora tenham poder limitado na redução dos níveis de triglicerídeos e elevem modestamente os níveis de HDL-colesterol. Os níveis de LDL-colesterol são reduzidos em cerca de 25% a 30% com 10 mg de sinvastatina ou 20 mg de pravastatina ou lovastatina; 20 mg de fluvastatina reduzem os níveis de LDL-colesterol em cerca de 20% a 25%. A atorvastatina, no que se refere a seu poder de redução da LDL-colesterolemia, tem se mostrado mais potente que a sinvastatina, a pravastatina, a lovastatina, a fluvastatina e a cerivastatina em suas doses usuais. As doses máximas recomendadas para pravastatina são de 40 mg; lovastatina, de 80 mg, sinvastatina, de 40 mg; e fluvastatina, de 40 mg⁽⁵⁾. Para as mais recentes, como atorvastatina e cerivastatina, as doses máximas recomendadas são, respectivamente, de 80 mg e de 0,8 mg/dia. É importante que o médico entenda, no entanto, que a resposta é ex-

tremamente variável. Na Figura 1, estão apresentados os resultados observados por Sheperd e colaboradores⁽⁶⁾ em cerca de 2.500 hipercolesterolêmicos com o uso de 40 mg de pravastatina. Observa-se que a variação de resposta para a redução do LDL foi de 0% a 39%.

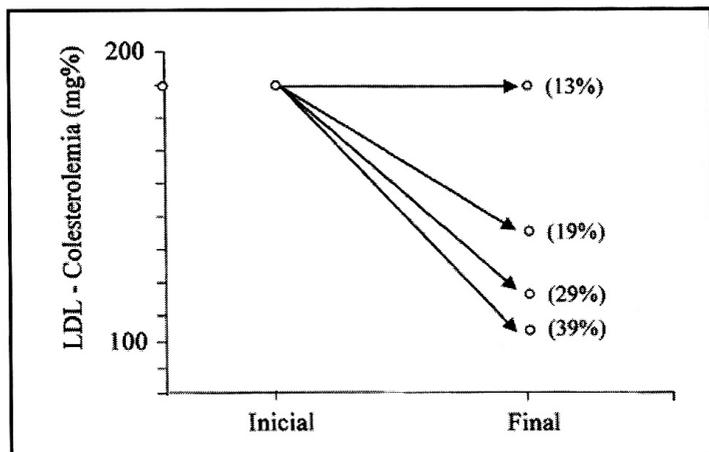


Figura 1. Variabilidade de resposta da colesterolemia.

Efeitos sobre a mortalidade

Três grandes estudos publicados nos últimos anos confirmam, em diferentes situações clínicas, a importância da redução da colesterolemia na mortalidade e na morbidade por doenças cardiovasculares e mortalidade total. Em prevenção primária, o estudo "West of Scotland" (WOS) compara o efeito de 40 mg de pravastatina com placebo em 6.595 hipercolesterolêmicos (LDL variando entre 155 e 232). Após seguimento de 4,9 anos, 135 (4,1%) dos homens que receberam placebo e 106 (3,2%) dos homens que tomaram pravastatina morreram. Por outro lado, houve redução rápida, de cerca de oito meses, do risco de primeiro infarto do miocárdio (31%) ao final do estudo. Houve também redução significativa da necessidade de angioplastia, de realização de cirurgia de pontes de safena e de cinecoronariografia. Não ocorreu aumento da mortalidade total nem aumento da prevalência de cânceres⁽⁶⁾.

Quanto à prevenção secundária, estudo marcante foi o 4S ("Scandinavian Simvastatin Survival Study Group"). Nesse estudo, pacientes recebendo doses entre 20 e 40 mg/dia de sinvastatina, com história de angina do peito ou infarto do miocárdio, por cerca de seis anos, tiveram redução significativa da mortalidade total (12% e 8%)⁽⁷⁾. Observou-se redução significativa da mortalidade por doenças cardiovasculares, sem aumento da mortalidade por outras causas. Resultados semelhantes com a pravastatina, em prevenção secundária, foram observados nos estudos Plac I, Plac II, Regress e Kaps, cujos resultados, juntos, deram origem à publicação denominada de Meta-análise da Pravastatina⁽⁸⁾.

Mais recentemente, Sacks e colaboradores⁽⁹⁾ publicaram trabalho extremamente importante, no qual ele e seu grupo,

nos Estados Unidos e no Canadá, submeteram, por cinco anos, pacientes pós-infartados a 40 mg de pravastatina, com colesterol médio abaixo de 240 mg% e LDL-colesterol de 139 mg%. Esses autores verificaram, ao final de cinco anos, redução de 24% no risco de novo infarto, de 19% da mortalidade total, de 27% da necessidade de novos procedimentos de revascularização e de 28% dos acidentes cerebrovasculares. Dado marcante, nesse estudo, é que as mulheres se beneficiaram mais que os homens com o tratamento.

Efeitos adversos

Distúrbios gastrointestinais leves, dores musculares e cefaléia ocorrem em número muito pequeno de pacientes. Elevação de TGO e TGP ocorre em 1% a 2% dos casos. Síndrome similar ao lúpus já foi descrita em pacientes em uso de lovastatina e sinvastatina e neuropatia periférica, em pacientes tomando lovastatina e pravastatina. O uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina com anticoagulantes aumenta o efeito hiperprotrombinêmico. Mialgia e fraqueza muscular intensa, com elevações de CPK sérica, foram algumas vezes relatadas. Raros casos de rabdomiólise e mioglobínúria levando a insuficiência renal são relatados. Miopatia associada ao uso de ciclosporina tem sido associada ao uso concomitante com estatinas, mas não com pravastatina.

Já em uso há mais de 10 anos, essas drogas não têm sido associadas a aumento da incidência de câncer e são, como citado anteriormente, bem toleradas. É necessário que o médico insista com o paciente sobre a necessidade do tratamento contínuo da hipercolesterolemia.

Numa revisão meta-analítica recente, foram incorporados os últimos grandes estudos terapêuticos sobre o efeito da redução da colesterolemia sobre a prevalência de eventos cardiovasculares e mortalidade. Verificou-se que a redução da colesterolemia em 10% determina redução de 15% na mortalidade por doença arterial coronária e de 11% na mortalidade por todas as causas (Figura 2)

As resinas sequestradoras de ácidos biliares, colestiramina (Questran®), e colesterol (Colestid®) podem reduzir em até 20% os níveis de LDL-colesterol. Um estudo a longo prazo, o LRC, conduzido por 7 a 10 anos em 3.806 homens com colesterolemia maior que 26 mg/dl, sem sinais de doença coronariana (prevenção primária), demonstrou redução da incidência de infarto do miocárdio fatal ou não-fatal⁽¹⁰⁾. Os efeitos adversos com o uso desse grupo de drogas são constipação intestinal, náusea e pirose, que melhoram com o tempo de uso. Em doses moderadas (8 a 12 g/dia) e com suplementos com fibra, esses sintomas podem ser reduzidos. Essas drogas interferem na absorção de outras drogas (digitálicos, hormônio tireóideo, etc.) e vitaminas lipossolúveis. Sua administração deve ocorrer duas horas antes ou seis horas após a ingestão desses medicamentos. Não devem ser usados em pacientes hipertrigliceridêmicos e seu uso em crianças e mu-

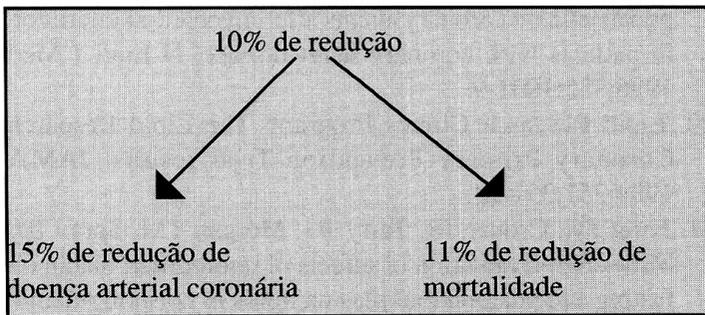


Figura 2. Impacto da redução da colesterolemia.

lheres grávidas está contra-indicado.

O ácido nicotínico em doses elevadas (2 a 4 g/dia) reduz os níveis de triglicerídeos (especialmente), colesterol e LDL-colesterol. Seus efeitos colaterais são “flushing”, distúrbios gastrointestinais, alterações de visão, intolerância à glicose, hiperuricemia, e exacerbação de úlcera péptica. O pré-tratamento com baixas doses de aspirina ou ebufoprofeno pode melhorar a reação cutânea⁽¹¹⁾.

Os derivados do ácido fíbrico têm papel preponderante na

redução dos níveis séricos de triglicerídios, com efeito pronunciado na elevação dos níveis de HDL-colesterol. Em alguns pacientes, a queda dos triglicerídeos pode ser acompanhada transitoriamente por elevação do LDL-colesterol. Existem, no mercado, diversos derivados do ácido fíbrico: clofibrato, bezafibrato, etofibrato, ciprofibrato. Todos apresentam em comum a potente redução dos níveis de triglicerídeos (20% a 50%) e a elevação do HDL-colesterol (10% a 15%).

As combinações de drogas podem ser usadas quando a dose tolerável de determinada droga for insuficiente para atingir a meta terapêutica.

A associação estatinas e ligadores de ácidos biliares é uma das combinações mais utilizadas em pacientes com hipercolesterolemia grave. Para as hiperlipemias combinadas (elevações de triglicerídeos e colesterol) utiliza-se, concomitantemente, estatina e derivado do ácido fíbrico ou niacina. Existem alguns relatos de elevação de risco de miopatia com essas associações.

Na pós-menopausa, a reposição de estrogênio, associado ou não à progesterona, pode reduzir os níveis de LDL-colesterol e Lp(a) e elevar os níveis de HDL-colesterol⁽¹²⁾.

Therapeutic of hyperlipidemias: how and why?

JOSÉ ERNESTO DOS SANTOS

In the treatment of hyperlipidemias we use diet and drugs. The scientific bases for dietotherapy in hyperlipidemias are well known. The drugs used for lipid concentration in blood may be divided into two major groups: those with more significant effect on the reduction of triglycerides and those with a greater effect on the reduction of cholesterol levels. Statins, which are the most effective drugs in terms of reduction of cholesterol concentration, can prevent the formation, reduce the progression and cause the regression of atherosclerotic lesions. Some of these drugs also improve coronary dilatation and modify the biology of plaque by reducing platelet aggregation without modifying the multiplication of smooth muscle cells and presenting an anti-inflammatory effect.

Key words: hyperlipidemias, treatment, dietotherapy, drugs.

HiperAtivo 1999;2:158-62

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V, Bademon JJ, Bademon L. Clinical-pathological correlations of coronary heart disease progression and regression. *Circulation* 1990;81:491-7, *N Engl J Med* 1995;332:488.
2. Lacoste L, Lam JY, Hung J, et al. Hyperlipidemia and coronary heart disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7.
3. Lam J. HMG-CoA reductase inhibitors and platelet thrombosis. Canadian Cardiology Society Meeting, 1996. *Cardiology* 1996;87(6):458.
4. Corsini A, Raiteri M, Sema MR, Gabbiani G, Paoletti R. Simvastatin but not pravastatin has a direct inhibitory effect on rat and human myocyte proliferation. *Clin Biochem*

- 1992;25(5):399-400.
5. Illingworth DR, Torbet JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366-85.
 6. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 7. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 8. Byington RP, Lukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995;92:2419-25.
 9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 10. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:351-74.
 11. King JM, Crouse JR, Terry JG, Morgan TM, Spray BJ, Miller NE. Evaluation of effects of unmodified niacin on fasting and postprandial plasma lipids in normolipidemic men with hypoalpha lipoproteinemia. *Am J Med* 1994;97:323.
 12. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Queensberry Jr CP. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6-12.