

CIPROFIBRATO

Antihipertrigliceridêmico

As complicações da aterosclerose, tais como infarto do miocárdio, AVC e doença vascular periférica ainda são responsáveis pela metade das mortes no mundo. Além disso, a qualidade de vida de milhões de pessoas é adversamente afetada pela angina e insuficiência cardíaca causadas pela coronariopatia, claudicação intermitente secundária à doença vascular periférica e por ataques isquêmicos transitórios secundários à doença cerebrovascular. Por esses motivos, muita atenção tem sido direcionada para a compreensão da etiologia da hiperlipidemia e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.

A hiperlipidemia pode ser resultado de um distúrbio genético, de outras condições clínicas ou influências ambientais ou de uma combinação destes fatores. Devido à sua hidrofobicidade, os lipídeos são transportados no plasma sob a forma de grandes complexos macromoleculares chamados *lipoproteínas*. É necessário conhecer a fisiologia das lipoproteínas para se compreender a etiologia da hiperlipidemia e formular estratégias terapêuticas racionais.

Lipoproteínas são partículas esféricas que contêm lipídeos mais apolares em seu cerne hidrófobo, como os triglicerídeos e ésteres de colesterol. Os lipídeos mais polares (como os fosfolipídios e colesterol livre) formam uma monocamada de superfície juntamente com *apolipoproteínas* que proporcionam estabilidade estrutural. Eles servem como ligantes para receptores celulares que determinam o destino metabólico de partículas lipídicas individuais ou agem como co-fatores para enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas.

As lipoproteínas são conhecidas como lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), densidade intermediária (IDL), baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL), de acordo com a classificação baseada nas suas densidades. Um segundo sistema de classificação dá prioridade ao conteúdo de apolipoproteína. Na HDL, por exemplo, existem partículas de lipoproteínas que contêm apenas apolipoproteína A-I (apoA-I) e outras que têm apoA-I e apoA-II. Evidências atuais sugerem que são principalmente as partículas com apoA-I aquelas que conferem efeito protetor a HDL.

Distúrbios no metabolismo das lipoproteínas podem levar a hipercolesterolemia ou a hipertrigliceridemia.



Ciprofibrato

Hipotrigliceridêmico

Tem sido relatado que os fibratos são altamente efetivos na redução de lipoproteínas ricas em triglicerídeos remanescentes do processo aterogênico. De fato, alguns estudos têm mostrado que os fibratos reduzem significativamente eventos resultantes de doenças artério-coronarianas, e já existe um consenso no uso de fibratos no tratamento dessas doenças, bem como na deslipoproteinemia.

Os fibratos formam uma classe de drogas de primeira escolha para pacientes com hipertrigliceridemia severa e devem ser recomendados para indivíduos com elevados níveis séricos de triglicerídeos associados a alguma doença artério-coronariana ou com risco de desenvolvê-la. O **Ciprofibrato**, em particular, é indicado para os três principais tipos de hiperlipoproteinemia aterogênica: a hipercolesterolemia tipo IIa, hipercolesterolemia combinada tipo IIb e hipertrigliceridemia tipo IV.

Mecanismo de ação

Assim como outros fibratos, o mecanismo de ação do **Ciprofibrato** é complexo e ainda não foi completamente elucidado.

Em essência, **Ciprofibrato** incrementa a hidrólise dos triglicerídeos pelo aumento nas taxas de atividade da lipoproteína lipase (uma enzima ligada ao endotélio dos capilares do tecido adiposo e muscular), que aumenta a oxidação dos ácidos graxos livres nas fibras musculares e remove o excesso de lipídeos do sistema sangüíneo através dos músculos.

O incremento na atividade da enzima lipoproteína lipase provavelmente ocorra por duas vias: pelo estímulo à oxidação de ácidos graxos livres no fígado e pela indução do gene de produção da lipoproteína lipase. As alterações na transcrição genética de proteínas que controlam o metabolismo das lipoproteínas ativam os fatores de transcrição específica de uma superfamília específica de receptores nucleares hormonais predominantemente expressos no fígado. Estes últimos, juntamente com outro grupo de receptores nucleares (RXR retinóico), alteram a taxa de transcrição dos genes-alvos e induzem a síntese da dita lipase.

A interação dos fibratos com os receptores nucleares hormonais específicos expressos no fígado também medeia os efeitos dos fibratos sobre os níveis séricos do colesterol HDL pela indução transcripcional da síntese de apoA-I e apoA-II.

Acredita-se que a ação hipotrigliceridêmica dos fibratos também se deve à redução na síntese hepática de apoC-III.



Comprovação científica

A eficácia e a tolerabilidade do **Ciprofibrato** foram avaliadas num estudo de Col *et al* (1995) com duração de seis anos. Eles administraram 100mg/dia de **Ciprofibrato** a 26 pacientes (12 homens e 14 mulheres com aproximadamente 56 anos) durante 36 meses em média. O grupo estudado apresentava hipercolesterolemia do tipo IIa (n=19) e IIb (n=7). Comparando a linha de base com os valores finais de cada paciente, independente da duração do tratamento, a equipe de Col observou uma redução nos níveis de LDL e colesterol total na extensão de 312±40mg/dl para 250±42mg/dl (redução de 20%) e de 210±37mg/dl para 172±40mg/dl (redução de 18%), respectivamente. **Ciprofibrato** diminuiu os níveis séricos dos triglicerídeos de 202±152mg/dl para 116±52mg/dl (redução de 43%), ao passo que aumentou HDL de 49±10mg/dl para 53±11mg/dl (incremento de 8%). Parâmetros hematoquímicos também foram monitorados durante todo o estudo para testar a segurança da droga. A fosfatase alcalina caiu significativamente após 3 meses de terapia com **Ciprofibrato** (de 77±22U/L para 55±15U/L) e permaneceu constante deste ponto em diante. Nenhuma alteração significativa foi notada nos níveis séricos de transaminases e creatina quinase. A frequência de eventos clínicos adversos com o **Ciprofibrato** foi desprezível e a adesão ao regime foi boa.

Cientistas acreditam que lipoproteínas ricas em triglicerídeos podem estar envolvidas no processo da aterogênese por um mecanismo que inclui disfunção endotelial e stress oxidativo exacerbado. Diabetes mellitus não insulino-dependente resulta de excessivas doenças vasculares e excursões pós-prandiais de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Por isto, os efeitos do **Ciprofibrato** também foram estudados sobre a lipidemia pós-prandial, função endotelial e stress oxidativo de pacientes diabéticos não insulino-dependentes. Em seu estudo randômico duplo-cego de três meses de duração, Evans *et al* (1999) analisaram 20 pacientes diabéticos submetidos a jejum noturno e 4 horas depois de uma refeição rica em gordura. Os voluntários foram divididos em dois grupos, cada um recebendo 100mg/dia de **Ciprofibrato** e placebo. Na linha de base, ambos os grupos exibiram mudanças similares na dilatação artério-branquial mediada pelo fluxo sanguíneo (FMD) (3,8±1,8% para 1,8±1,3% com **Ciprofibrato** versus 3,3±1,7% para 1,7±1,1% com placebo). Incrementos nos radicais livres (RL) também foram observados na linha de base (2,9±1,3 com **Ciprofibrato** versus 3,1±1,5 com placebo*). Mudanças a partir da linha de base também ocorreram nos níveis de triglicerídeos (TG) (2,8±2,1mmol/L para 6,7±6,0mmol/L com **Ciprofibrato** versus 2,8±1,7mmol/L para 7,0±7,3mmol/L com placebo) e VLDL** (59,6±4,6mmol/L para 73,4±6,9mmol/L com **Ciprofibrato** versus 61,2±5,9mmol/L para 76,1±9,8mmol/L com placebo).

Após a interrupção do tratamento, os valores de FMD melhoraram no grupo tratado com **Ciprofibrato**, que reduziu igualmente os níveis



trigliceridêmicos dos pacientes após jejum e terapia pós-prandial. O conteúdo de VLDL e radicais livres também sofreram reduções significativas com **Ciprofibrato** (tabela 1).

Tabela 1: Alterações dos fatores de riscos de eventos cardiovasculares após tratamento com **Ciprofibrato**

	Ciprofibrato		Placebo	
	Antes	Depois	Antes	Depois
MD	4,8±1, 1%	3,4±1, 1%	3,4±1, 2%	1,8±1, 1%
G*	1,5±0, 8	2,8±1, 3	3,1±2, 1	6,6±4, 1
LDL	50,1±6 ,2%	59,5±4 ,3%	60,6±3 ,9%	72,9± 6,9%
L**	0,3±0, 6		1,1±0, 9	

*Valores expressos em mmol/L.

**Valores expressos em unidades arbitrárias.

Fonte: Evans L. M. *et al.* Atherosclerosis, 145 (2): 434, 1999.

*Valores expressos em unidades arbitrárias.

**Conteúdo expresso em percentagem de triglicerídeos. VLDL é considerado um marcador independente de elevados riscos cardiovasculares intimamente relacionados com lipoproteínas aterogênicas.

Este estudo demonstra que o **Ciprofibrato** pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependente através de mecanismos que envolvem a melhora da função endotelial, redução da lipídemia pós-prandial, aumento do catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e redução da produção de radicais livres.

Park *et al* (1997) compararam a eficácia e a segurança do **Ciprofibrato** com a lovastatina num ensaio clínico duplo-cego controlado. Os 84 voluntários incluídos neste estudo foram indicados para a terapia com drogas antihiperlipidêmicas. Os pacientes foram randomicamente divididos em dois grupos e receberam 100mg/dia de **Ciprofibrato** ou 20mg/dia de lovastatina durante oito semanas. Após este período, a equipe de Park comparou os fatores de riscos cardiovasculares severos e reações adversas implicados em cada terapia. **Ciprofibrato** mostrou maior redução significativa nos níveis de triglicerídeos e fibrinogênio e maior elevação nos níveis de HDL quando comparado com a lovastatina (tabela 2).

Tabela 2: Alterações dos fatores de riscos cardiovasculares induzidas pela administração de **Ciprofibrato** e lovastatina

	Ciprofibrato	Lovastatina
Colesterol total	11,5%	15,7%
Triglicerídeos (TC)	39,2%	11,4%
HDL	22,9%	9,5%
LDL	12,4%	19,4%
TC/HDL	26,3%	18,4%
ApoA-I	21,1%	8,6%
ApoA-I/Apo B	13,3%	12,0%
Fibrinogênio	10,0%	2,6%

Outro estudo randômico duplo-cego de 12 semanas também comparou a eficácia e a segurança do **Ciprofibrato** com a genfibrozila. Knipscheer *et al* (1996) administraram 100mg/dia de **Ciprofibrato** a 110 pacientes com hipercolesterolemia primária tipo II. O **Ciprofibrato** foi recomendado uma vez ao dia, enquanto a genfibrozila foi recomendada duas vezes ao dia, totalizando a administração de 1200mg diários. A eficácia dos tratamentos foi medida pelos perfis de lipídeos totais e lipoproteínas e pelos níveis de fibrinogênio no plasma. A tolerância foi avaliada pela adesão do paciente ao tratamento e a segurança foi analisada através dos parâmetros laboratoriais de segurança, exames físicos e efeitos adversos. O grupo do **Ciprofibrato** apresentou as maiores reduções nos níveis de lipoproteínas e fibrinogênio quando comparados com o grupo da genfibrozila. A terapia com **Ciprofibrato** também reduziu significativamente os níveis de fibrinogênio (-8,33%), ao passo que a genfibrozila aumentou esses valores significativamente (+6,97). Os efeitos adversos foram suaves e raros e foram igualmente distribuídos entre os dois grupos. Os parâmetros laboratoriais de segurança não mostraram qualquer alteração significativa com o uso de ambas as drogas. Embora os cientistas tenham observado perfis de segurança e eficácia semelhantes para as duas drogas, somente **Ciprofibrato** reduziu os níveis de fibrinogênio e exigiu uma única dose diária para expressar seus benefícios.

Betteridge *et al* (1995) também compararam o **Ciprofibrato** com bezafibrato num estudo randômico de grupo paralelo. Oitenta e três pacientes (34 homens e 49 mulheres) com hiperlipidemia tipo II receberam 100mg de **Ciprofibrato** uma vez ao dia. Já 91 pacientes (42 homens e 49 mulheres) com a mesma desordem receberam 400mg de bezafibrato uma vez ao dia. Os níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos foram medidos a partir da linha de base após a estabilização alimentar dos voluntários e após oito semanas de tratamento. **Ciprofibrato** produziu as maiores reduções no colesterol total, LDL e triglicerídeos e ambas as drogas elevaram igualmente o HDL (tabela 3).

Tabela 3: Percentagem de mudança nos parâmetros avaliados (comparados aos valores da linha de base)

	Ciprofibrato	<i>Bezafibrato</i>
Colesterol total	17,8%(7,8)	12,5%(7,7)
Triglicerídeos	33,9%(2,0)	26,1%(2,0)
HDL	19,6%(1,2)	24,9%(1,2)
LDL	22,4%(5,6)	17,2%(5,6)

OBS: Os valores entre parênteses estão expressos em mmol/L.

Fonte: Betteridge, D. J. et al. Atherosclerosis, 115 (suppl): S45-S129, 1995.

As duas drogas avaliadas foram bem toleradas. Seis pacientes do grupo do **Ciprofibrato** contra sete do bezafibrato relataram efeitos adversos; dor de cabeça era o mais freqüente. Com miligramas por dia de **Ciprofibrato** foi superior a 400mg/dia de bezafibrato na redução do colesterol total, LDL e triglicerídeos.

Outros estudos ainda confirmaram a eficácia do **Ciprofibrato** em pacientes obesos com elevados níveis de triglicerídeos e baixo HDL, e em mulheres pós-menopausadas, hipertensas e com hiperlipidemia tipo IIa (Silva, J. M. et al, 1995 e Kukharchuk, V. et al, 1997).

Posologia e Indicações

Deve ser administrado na dose de 100mg uma vez ao dia.

Farmacocinética

Ciprofibrato exibe elevada biodisponibilidade, uma característica atribuída à quase total absorção intestinal da dose administrada. O nível plasmático máximo atingido após uma única dose oral de 100mg de **Ciprofibrato** é de 85mcg/mL após 2 horas de ingestão, ao passo que a continuação da terapia com 100mg/dia resulta numa concentração plasmática de 80 a 86mcg/mL. A meia-vida do **Ciprofibrato** é de 80 horas.

Ciprofibrato circula sob duas formas no corpo. Uma delas possui elevada afinidade pelas proteínas plasmáticas (95% à albumina) e representa uma verdadeira reserva terapêutica. A outra, uma forma com pouca afinidade por proteínas, é a única forma fisiologicamente ativa. Aproximadamente 75% da dose administrada de **Ciprofibrato** é metabolizada no fígado por glucuronidação e 80 a 97% é eliminada pela via renal. Somente 3% é excretado pelas fezes.

Em pacientes com insuficiência renal a meia-vida do **Ciprofibrato** é prolongada, podendo atingir 100 a 170 horas. Conseqüentemente, existe um risco de acúmulo da droga nestes indivíduos. Este fenômeno leva à toxicidade muscular observada nos pacientes tratados com **Ciprofibrato**

em tais condições e explica porquê ele é contra-indicado na deficiência renal severa. Portanto, deve-se tomar precauções ao tratar pacientes com deficiência renal moderada com **Ciprofibrato**.

Efeitos adversos

Fibratos são associados a efeitos adversos e problemas de dosificação. Visto que os fibratos são excretados pelos rins, pacientes com funções renais prejudicadas podem apresentar altos níveis de fibratos no plasma, o que provoca miosite e outros problemas. Colesterol hepático pode aumentar com o uso de fibratos e resultar na formação de pedra nos rins. Embora raros, hepatite, anemia, leucopenia e angioedema têm sido relatados.

Interações medicamentosas

Os derivados do ácido fibríco estão associados a um pequeno número de interações medicamentosas. Os fibratos deslocam a warfarina do seu sítio de ação, levando ao aumento nos níveis plasmáticos de warfarina. Por esta razão, quando fibratos e warfarina forem co-administrados, será necessário cuidadoso acompanhamento médico. Em tais casos, a dose de warfarina deve ser reduzida a aproximadamente 70% do nível habitual.

Está comprovado que a combinação de fibratos e statinas é altamente eficaz na hiperlipidemia combinada e pode ser aplicada com segurança nos pacientes apropriados. Contudo, os médicos devem estar conscientes dos sintomas musculares que podem aparecer ao longo desta terapia combinada. O risco de miofibrose é aumentado quando os fibratos são concomitantemente utilizados com statinas.

Referências Bibliográficas

1. Piepho, R. W. *et al.* Am J Cardiol, 86 (suppl): 35F-40F, 2000.
2. Evans L. M. *et al.* Atherosclerosis, 145 (2): 434, 1999.
3. Rader, D. J. *et al.* Am J Cardiol, 83: 30F-35F, 1999.
4. Chapman, M. J. *et al.* Atherosclerosis, 124 (suppl): S21-S28, 1996.
5. Knipscheer, H. C. *et al.* Atherosclerosis, 124 (suppl): S75-S81, 1996.
6. Turpin, G. *et al.* Atherosclerosis, 124 (suppl): S83-S87, 1996.
7. Col, P. G. *et al.* Curr Therap Res, 56 (5): 498-507, 1995.
8. Goodman&Gilman. As Bases Farm da Terap, 9a edição. Rio de Janeiro, 1996.