

Capítulo 30

Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários

O sangue deve permanecer líquido no interior da vasculatura e, mesmo assim, coagular rapidamente quando exposto a superfícies subendoteliais, em locais de lesão vascular. Em circunstâncias normais, ocorre um delicado equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, para impedir tanto a trombose quanto as hemorragias. A alteração nesse equilíbrio da coagulação leva à trombose. Os trombos, compostos por agregados de plaquetas, fibrina e células vermelhas (eritrócitos) presas, podem se formar nas artérias ou veias. Os fármacos antitrombóticos usados para tratar a trombose incluem fármacos antiplaquetários, que inibem a ativação ou a agregação plaquetária, anticoagulantes, que atenuam a formação da fibrina e agentes fibrinolíticos, que degradam a fibrina. Todos os fármacos antitrombóticos aumentam o risco de sangramento.

Este capítulo revisa os agentes comumente usados no controle da fluidez do sangue, incluindo:

- O anticoagulante parenteral heparina e seus derivados, que ativam um inibidor natural das proteases coagulantes;
- Os anticoagulantes cumarínicos, que bloqueiam diversas etapas na cascata da coagulação;
- Os agentes fibrinolíticos, que degradam os trombos;
- Os agentes antiplaquetários, incluindo o ácido acetilsalicílico, as tienopiridinas e os inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

VISÃO GERAL DA HEMOSTASIA: FUNÇÃO DAS PLAQUETAS, COAGULAÇÃO SANGUÍNEA E FIBRINÓLISE

A hemostasia é a cessação da perda de sangue a partir de um vaso lesado. No primeiro momento, as plaquetas aderem às macromoléculas nas regiões subendoteliais do vaso sanguíneo lesado, onde são ativadas. As plaquetas aderentes liberam substâncias que ativam plaquetas próximas, recrutando-as para o local da lesão. As plaquetas ativadas se agregam para formar o tampão hemostático primário.

A lesão na parede do vaso também expõe o *fator tecidual* (FT), que inicia o sistema de coagulação. As plaquetas potencializam a ativação do sistema de coagulação ao fornecer uma superfície na qual os fatores de coagulação se reúnem, e por meio da liberação dos fatores de coagulação armazenados. Isso leva à explosão da geração de *trombina* (*fator IIa*). A trombina converte o fibrinogênio à fibrina e amplifica a ativação e a agregação plaquetárias.

Posteriormente, à medida que a ferida cicatriza, a plaqueta se agrega, e os coágulos de fibrina são degradados. Os processos de agregação plaquetária e coagulação do sangue estão resumidos nas Figuras 30-1 e 30-2 (ver também a animação no endereço eletrônico deste livro). A via de remoção do coágulo — a fibrinólise — está apresentada na Figura 30-3, junto com os locais de ação dos agentes fibrinolíticos. A coagulação envolve uma série de reações de ativação de zimogênios, como mostra a Figura 30-2. Em cada etapa, uma proteína precursora, ou *zimogênio*, é convertida em uma protease ativa por meio da clivagem de uma ou mais ligações peptídicas na molécula precursora. A protease final produzida é a trombina.

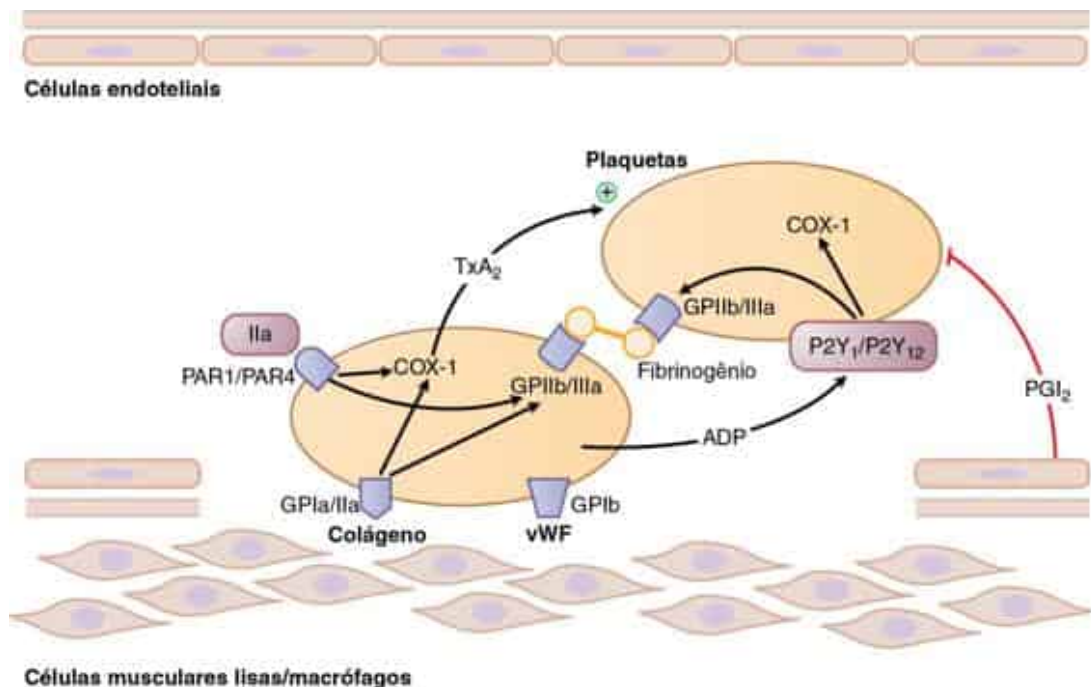


Figura 30-1 Adesão e agregação plaquetárias. A GPIa/IIa e a GPIb são receptores da plaqueta, que se ligam ao colágeno e ao fator de von Willebrand (vWF), causando a adesão das plaquetas ao subendotélio de um vaso sanguíneo lesado. Os PAR1 e PAR4 são receptores ativados por protease, que respondem à trombina (IIa); P2Y₁ e P2Y₁₂ são receptores para ADP; quando estimulados por agonistas, esses receptores ativam a proteína de ligação do fibrinogênio GPIIb/IIIa e a cicloxigenase-1 (COX-1), promovendo a agregação e secreção plaquetárias. O tromboxano A₂ (TxA₂) é o principal produto da COX-1 envolvido na ativação plaquetária. A prostaglandina I₂ (PGI₂), sintetizada pelas células endoteliais, inibe a ativação das plaquetas.

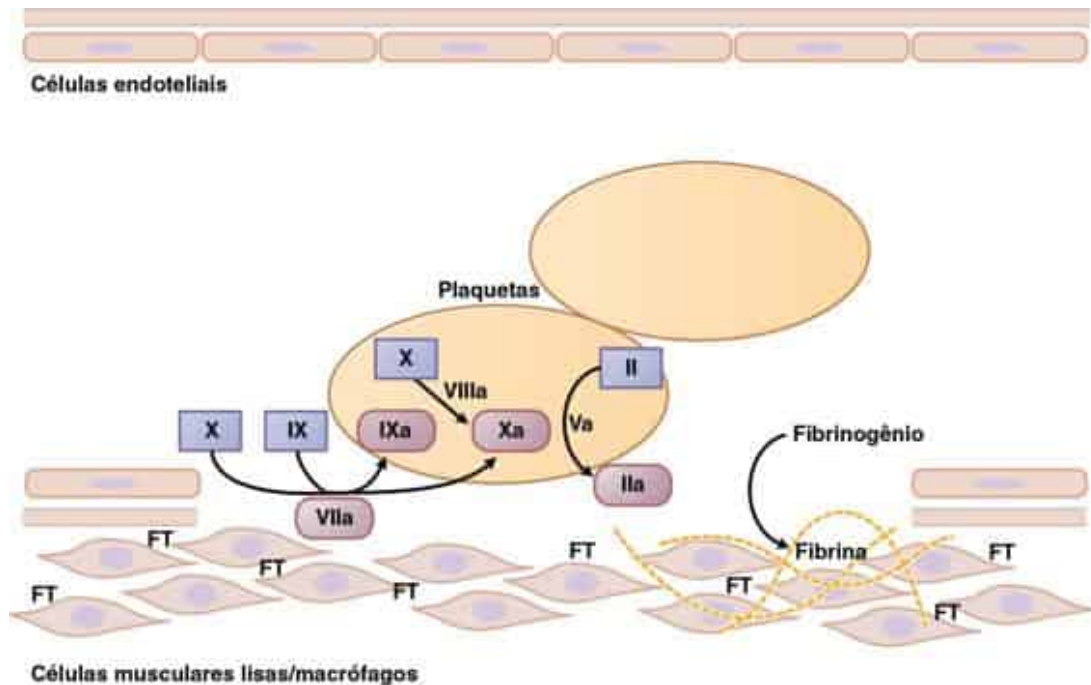


Figura 30-2 Principais reações da coagulação sanguínea. A figura mostra as interações entre as proteínas das vias de coagulação “extrínseca” (fator tecidual e fator VII), “intrínseca” (fatores IX e VIII) e “comum” (fatores X, V e II), que são importantes *in vivo*. Os retângulos contêm os zimogênios do fator de coagulação (indicados por algarismos romanos), e as formas ovais representam as proteases ativas. FT, fator tecidual. Os fatores de coagulação ativados são seguidos pela letra “a”. II, protrombina; IIa, trombina.

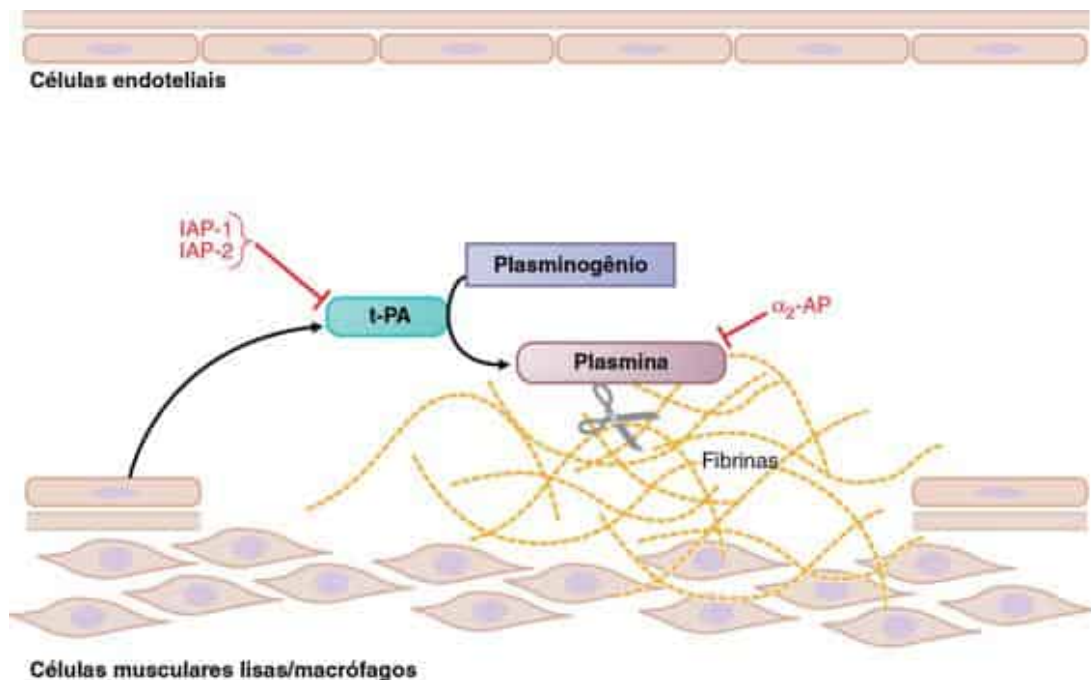


Figura 30-3 Fibrinólise. As células endoteliais secretam o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) nos locais de lesão. O t-PA liga-se à fibrina e converte o plasminogênio em plasmina, responsável pela digestão da fibrina. Os inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (IAP-1 e IAP-2) inativam o t-PA; a α_2 -antiplasmina (α_2 -AP) inativa a plasmina.

CONVERSÃO DO FBRINOGÊNIO EM FBRINA. O fibrinogênio, uma proteína de 340.000 Da, é um dímero, e cada metade consiste em três pares de cadeias polipeptídicas (designadas como $A\alpha$, $B\beta$ e γ). As ligações dissulfeto ligam covalentemente as cadeias às duas metades da molécula. A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina por meio da liberação dos fibrinopeptídeo A (um fragmento de 16 aminoácidos) e fibrinopeptídeo B (um fragmento de 14 aminoácidos) das extremidades aminoterminais das cadeias $A\alpha$ e $B\beta$, respectivamente. A remoção dos fibrinopeptídeos permite a criação de novas extremidades aminoterminais, que se ajustam aos orifícios pré-formados nos monômeros de fibrina para formar um gel de fibrina, que constitui o ponto de avaliação final dos testes da coagulação *in vitro* (ver “Coagulação *in vitro*”). A princípio, os monômeros de fibrina ligam-se entre si de modo não covalente. Subsequentemente, o fator XIII, uma transglutaminase que é inativada pela trombina, catalisa uma reação

cruzada covalente entre as cadeias dos monômeros de fibrina adjacentes, aumentando a força do coágulo.

ESTRUTURA DOS FATORES DA COAGULAÇÃO. Além do fator XIII, os fatores de coagulação incluem os fatores II (protrombina), VII, IX, X, XI, XII e a pré-caliceína. Uma fita, de cerca de 200 resíduos de aminoácidos na extremidade carboxiterminal de cada um destes zimogênios, exibe homologia à tripsina e contém o local ativo das proteases. Além disso, os resíduos de glutamato 9-12, próximo às extremidades aminoterminais dos fatores II, VII, IX e X, são convertidos em resíduos de γ -carboxiglutamato (Gla) que ligam-se ao Ca^{2+} e são necessários para as atividades coagulantes dessas proteínas.

COFATORES PROTEICOS NÃO ENZIMÁTICOS. Os fatores V e VIII servem como cofatores. O fator VIII circula no plasma ligado ao *fator de von Willebrand*. O fator V circula no plasma, também é armazenado nas plaquetas em uma forma parcialmente ativada e é liberado quando as plaquetas são ativadas. A trombina cliva os fatores V e VIII, produzindo cofatores ativados (fatores Va e VIIIa).

Os fatores Va e VIIIa atuam como cofatores ao se ligarem à superfície das plaquetas ativadas, quando agem como receptores para os fatores Xa e IXa, respectivamente. Os cofatores ativados também ajudam a localizar a protrombina e o fator X, os respectivos substratos para estas enzimas, na superfície das plaquetas ativadas. Estes complexos de fatores de coagulação aumentam a eficiência catalítica dos fatores Xa e IXa em cerca de 10^9 vezes.

O FT é um cofator lipoproteico não enzimático; ele inicia a coagulação ao potencializar a eficiência proteolítica do fator VIIa. O FT não está presente nas células de contato do sangue, ele é constitutivamente expresso na superfície das células musculares lisas subendoteliais e nos fibroblastos, que são expostos, quando a parede do vaso é rompida. Outra proteína plasmática, o cininogênio de alto peso molecular, também serve como cofator.

ATIVAÇÃO DA PROTROMBINA. Ao clivar duas ligações peptídicas na protrombina, o fator Xa converte-a em trombina. Na presença do fator Va,

uma superfície de fosfolípídeo com carga negativa e Ca^{2+} , o fator Xa ativa a protrombina com eficácia maior que 10^9 vezes. A taxa máxima de ativação ocorre apenas quando a protrombina e o fator Xa contêm resíduos de Gla, permitindo que eles se liguem a fosfolípídeos.

Iniciação da coagulação. Na maioria das circunstâncias, o FT exposto aos locais da lesão da parede do vaso inicia a coagulação por meio da *via extrínseca*. A pequena quantidade de fator VIIa circulante no plasma se liga ao FT subendotelial e ao complexo FT-fator VIIa, ativando os fatores X e IX (Figura 30-2). O FT, na presença de fosfolípídeos aniônicos e Ca^{2+} , aumenta a atividade do fator VIIa em cerca de 30.000 vezes.

A *via intrínseca* é desencadeada *in vitro* quando o fator XII, a pré-caliceína e o cininogênio de alto peso molecular, interagem com caolim, vidro ou outra superfície para gerar pequenas quantidades de fator XIIa. Em seguida, ocorre a ativação do fator XI em XIa e do fator IX em IXa. O fator IXa ativa então o fator X, em uma reação acelerada pelo fator VIIIa, por fosfolípídeos aniônicos e pelo Ca^{2+} . A geração ideal de trombina depende da formação deste complexo do fator IXa, porque ele ativa o fator X de forma mais eficiente do que o complexo FT-fator VIIa.

A ativação do fator XII não é essencial para a hemostasia, como evidenciado pelo fato de que pacientes deficientes do fator XII, pré-caliceína ou cininogênio de alto peso molecular, não apresentam sangramento excessivo. A deficiência de fator XI está associada a um distúrbio hemorrágico variável e em geral leve.

Fibrinólise. A via da fibrinólise está resumida na Figura 30-3. O sistema fibrinolítico dissolve a *fibrina* intravascular por meio da ação da *plasmina*. Para iniciar a fibrinólise, os ativadores de plasminogênio convertem primeiro o plasminogênio de cadeia simples, um precursor inativo, em plasmina de duas cadeias, pela clivagem de uma única ligação peptídica. Existem dois ativadores diferentes do plasminogênio; o *ativador de plasminogênio tecidual* (t-PA) e o *ativador de plasminogênio urocinase* (u-PA) ou apenas urocinase. Embora os dois ativadores sejam sintetizados pelas células endoteliais, o t-PA predomina na maioria das condições e direciona a fibrinólise intravascular. Em contraste, a síntese de u-PA ocorre, principalmente, em resposta aos estímulos inflamatórios promovendo a fibrinólise extravascular.

O sistema fibrinolítico é regulado de modo que os trombos desnecessários de fibrina são removidos, enquanto a fibrina é preservada nas feridas para manter a hemostasia. O t-PA é liberado das células endoteliais em resposta a diversos estímulos. O t-PA liberado é depurado rapidamente do sangue, ou inibido pelo *inibidor do ativador do plasminogênio 1* (IAP-1), e o *inibidor do ativador de plasminogênio 2* (IAP-2), exercendo, portanto, pouco efeito sobre o plasminogênio circulante na ausência de fibrina. A α_2 -antiplasmina inibe qualquer plasmina gerada. A eficiência catalítica da ativação do t-PA do plasminogênio aumenta mais de 300 vezes na presença da fibrina, que promove a geração de plasmina na sua superfície.

O plasminogênio e a plasmina se ligam aos resíduos de lisina na fibrina por meio de cinco regiões do tipo alça próximas de suas aminoterminações, conhecidas como domínios kringle. Para inativar a plasmina, a α_2 -antiplasmina se liga ao primeiro desses domínios kringle e, então, bloqueia o local ativo da plasmina. Como os domínios kringle estão ocupados quando a plasmina se liga à fibrina, a plasmina na superfície da fibrina é protegida da inibição pela α_2 -antiplasmina e pode digerir a fibrina. Uma vez que o coágulo de fibrina é degradado, a α_2 -antiplasmina inibe rapidamente qualquer plasmina que escape deste local. Para evitar a lise prematura do coágulo, o fator XIIIa media a ligação cruzada covalente de pequenas quantidades de α_2 -antiplasmina em fibrina.

Quando os trombos obstruem a maioria das artérias e veias, são administradas doses terapêuticas de ativadores de plasminogênio para degradar a fibrina e restaurar rapidamente o fluxo sanguíneo. Em altas doses, esses ativadores de plasminogênio promovem a geração de tanta plasmina que os controles inibitórios são sobrepujados. A plasmina é uma protease relativamente inespecífica; ela também degrada vários fatores de coagulação. A redução nos níveis destas proteínas de coagulação prejudica a capacidade para geração de trombina, que pode contribuir para o sangramento. Além disso, a plasmina, sem obstáculo, tende a dissolver a fibrina nos tampões hemostáticos, assim como nos trombos patológicos, um fenômeno que também aumenta o risco de sangramento. Dessa forma, os fármacos fibrinolíticos podem ser tóxicos, produzindo a hemorragia como seu principal efeito colateral.

Coagulação in vitro. O sangue inteiro normalmente coagula em 4 a 8 minutos quando colocado em um tubo de ensaio. A coagulação é evitada se for adicionado um agente quelante, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou o citrato, para ligar o Ca^{2+} . O plasma recalcificado normalmente coagula em 2 a 4 minutos. Após a recalcificação, o tempo de coagulação é reduzido para 26 a 33 segundos pela adição de fosfolipídeos de carga negativa e de uma substância particulada, como o caulim (silicato de alumínio) ou o celite (terra diatomácea), que ativa o fator XII; a medida deste tempo é denominada *tempo de tromboplastina parcial ativada* (TTPa). Por outro lado, o plasma recalcificado coagula em 12 a 14 segundos após a adição de “tromboplastina” (uma mistura de FT e fosfolipídeos); a medida deste tempo é denominada *tempo de protrombina* (TP).

Mecanismos anticoagulantes naturais. Normalmente, não ocorre ativação das plaquetas nem coagulação nos vasos sanguíneos intactos. A trombose é evitada por meio de vários mecanismos reguladores, que exigem um endotélio vascular saudável. O óxido nítrico e a prostaciclina (PGI_2) sintetizados pelas células endoteliais inibem a ativação plaquetária ([Capítulo 33](#)).

A antitrombina é uma proteína plasmática que inibe as enzimas de coagulação das vias intrínsecas e comuns. Os proteoglicanos do sulfato de heparano, sintetizados pelas células endoteliais, potencializam a atividade da antitrombina em cerca de 1.000 vezes. Outro sistema regulatório envolve a proteína C, um zimogênio plasmático homólogo aos fatores II, VII, IX e X; sua atividade depende da ligação do Ca^{2+} aos resíduos de Gla dentro do seu domínio aminoterminal. A proteína C liga-se a outro receptor da célula endotelial, o receptor endotelial da proteína C (REPC), que apresenta a proteína C ao complexo trombina-trombomodulina para ativação. A proteína C ativada se dissocia a partir do REPC, e combinada com a proteína S, seu cofator não enzimático contendo Gla, a proteína C ativada degrada os fatores Va e VIIIa. Sem estes fatores ativados, as taxas de ativação da protrombina e do fator X são muito reduzidas. A deficiência da proteína C ou proteína S está associada a um risco maior de formação de trombo patológico.

O inibidor da via do fator tecidual (IVFT), é um anticoagulante natural encontrado na fração lipoproteica do plasma. O IVFT liga-se primeiro e inibe o fator Xa, e este complexo binário inibe o fator VIIa. Portanto, o fator Xa regula sua própria geração por meio deste mecanismo.

ANTICOAGULANTES PARENTERAIS

HEPARINA E SEUS DERIVADOS

A heparina, um glicosaminoglicano encontrado nos grânulos secretores dos mastócitos, é sintetizada a partir de precursores de UDP-açúcar como polímero de resíduos alternados de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina.

A heparina é comumente extraída da mucosa intestinal suína, que é rica em mastócitos, e essas preparações podem conter pequenas quantidades de outros glicosaminoglicanos. As atividades biológicas são semelhantes (cerca de 150 unidades USP/mg) entre as diferentes preparações comerciais de heparina. A unidade USP reflete a quantidade de heparina que impede a coagulação de 1 mL de plasma ovino citratado durante 1 hora após a adição de 0,2 mL de CaCl_2 a 1%. Os fabricantes europeus medem a potência com um ensaio do antifator Xa. Para determinar a potência da heparina, a atividade do fator Xa residual na amostra é comparada com a detectada nos controles com concentrações conhecidas de um padrão internacional de heparina. Quando avaliada dessa forma, a potência da heparina é expressa em unidades internacionais por mg. Efetiva em 1º de outubro de 2009, a nova dose por unidade USP está harmonizada com a dose por unidade internacional. Como resultado, uma nova dose por unidade USP é cerca de 10% menos potente que a antiga dose por unidade USP, e as doses de heparina usando as novas unidades USP terão de aumentar um pouco para alcançar o mesmo nível de anticoagulação.

DERIVADOS DA HEPARINA. Os derivados da heparina em uso no momento incluem heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) e fondaparinux (ver sua comparação no Quadro 30-1).

QUADRO 30-1

Comparação das características da heparina, HBPM e fondaparinux

Características	Heparina	HBPM	Fondaparinux
Fonte	Biológica	Biológica	Sintética
Peso molecular (Da)	15.000	5.000	1.500
Alvo	Xa e IIa	Xa e IIa	Xa
Biodisponibilidade (%)	30	90	100
Meia-vida (h)	1	4	17
Excreção renal	Não	Sim	Sim
Efeito antídoto	Completo	Parcial	Nenhum
Trombocitopenia	< 5%	< 1%	< 1%

Mecanismo de ação. A heparina, as HBPMs e o fondaparinux não têm atividade anticoagulante intrínseca; esses agentes ligam-se à antitrombina e aceleram a taxa na qual ela inibe várias proteases da coagulação. Sintetizada no fígado, a antitrombina circula no plasma em uma concentração próxima de 2,6 μ M. Ela inibe os fatores de coagulação ativados envolvidos nas vias intrínseca e comum, e apresenta relativamente pouca atividade contra o fator VIIa. A antitrombina é um “substrato suicida” dessas proteases; ocorre inibição quando a protease ataca uma ligação peptídica Arg-Ser específica na alça do centro reativo da antitrombina e fica retida na forma de um complexo 1:1 estável. A heparina liga-se à antitrombina por meio de uma sequência pentassacarídica específica, que contém um resíduo de glicosaamina 3-O-sulfatado (Figura 30-4). O pentassacarídeo que se liga à antitrombina induz nela uma mudança conformacional que cria seu local reativo mais acessível para a protease-alvo (Figura 30-5). Esta mudança conformacional acelera a taxa de inibição do fator Xa em pelo menos duas ordens de magnitude, mas não tem efeito na taxa da inibição da trombina. Para potencializar a taxa de inibição da trombina pela antitrombina, a heparina serve como um modelo catalítico, ao qual o inibidor e a protease se ligam. Apenas moléculas de heparina compostas por 18 unidades ou mais de monossacarídeos (peso molecular > 5.400 Da) têm comprimento suficiente para unir a antitrombina e a trombina. Consequentemente, por definição, a heparina catalisa as taxas do fator Xa e da trombina em uma extensão semelhante, como expresso por uma proporção de antifator Xa

para antifator IIa (trombina) de 1:1. Em contrapartida, pelo menos metade das moléculas de HBPM (peso molecular médio de 5.000 Da, ~ 17 unidades de sacarídeo) é pequena demais para fazer esta ponte e não tem efeito na taxa de inibição da trombina pela antitrombina. Como estas moléculas menores ainda induzem a mudança conformacional na antitrombina que acelera a inibição do fator Xa, as HBPMs possuem maior atividade antifator Xa do que atividade anti-IIa e a proporção varia de 3:1 para 2:1, dependendo da preparação. O fondaparinux, um análogo da sequência de pentassacarídeos na heparina ou HBPMs que medeiam interação destes com a antitrombina, tem apenas atividade antifator Xa, porque é pequeno demais para unir a antitrombina à trombina (Figura 30-5).

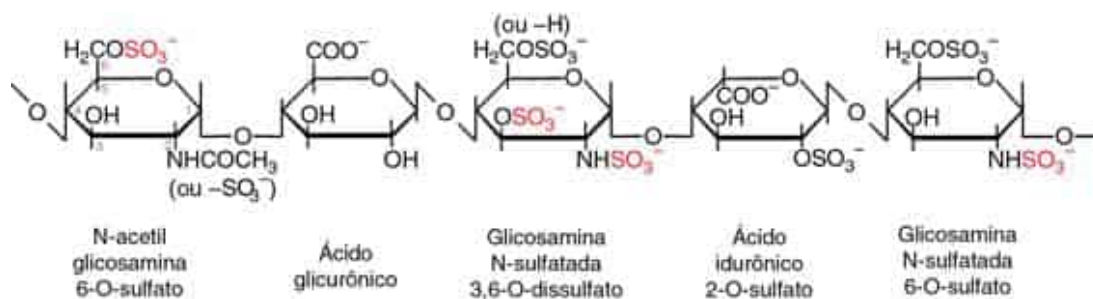


Figura 30-4 A estrutura pentassacarídica de ligação da heparina à antitrombina. Os grupos de sulfato necessários para a ligação à antitrombina estão indicados em vermelho.

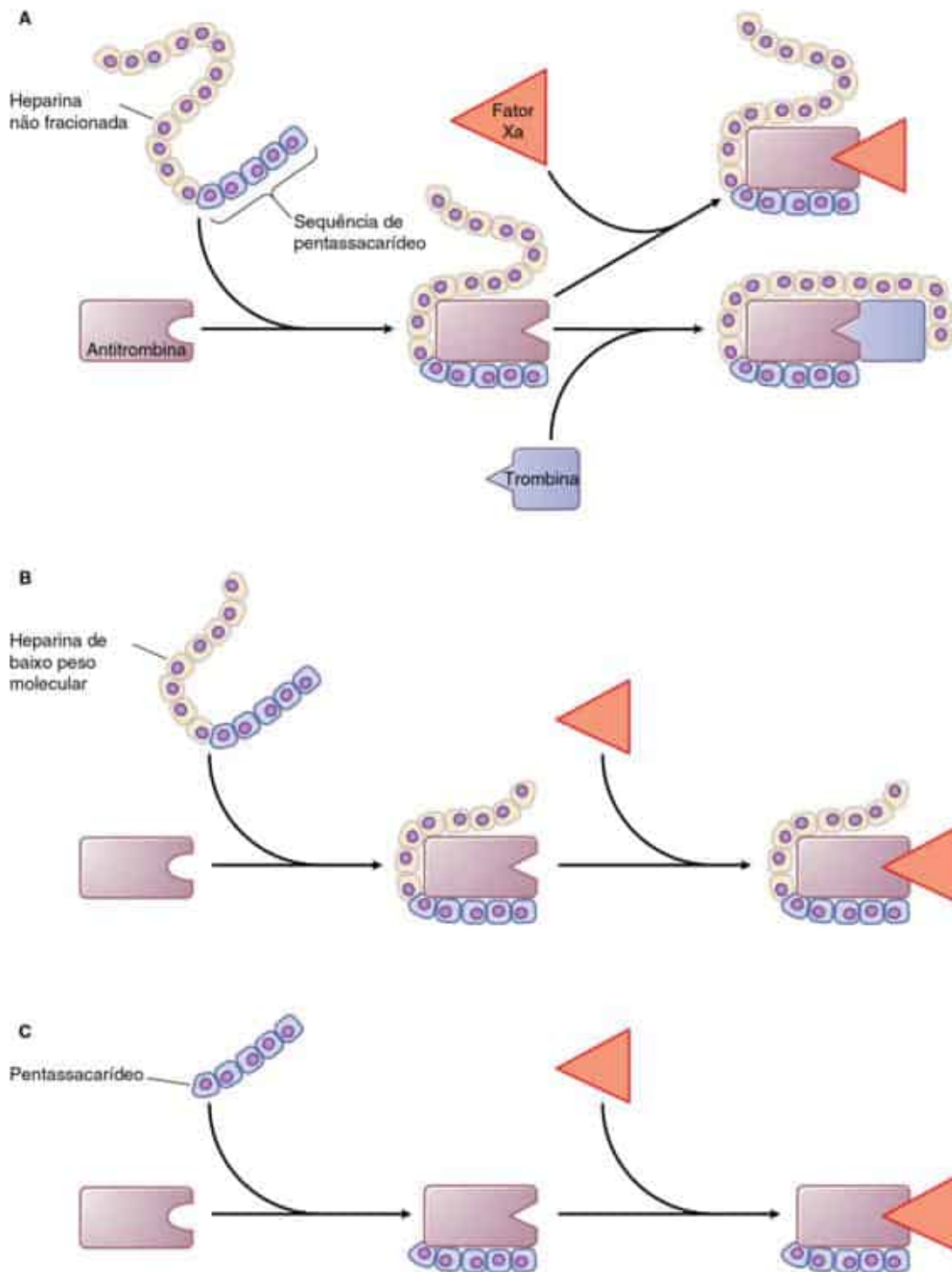


Figura 30-5 Mecanismo de ação da heparina, da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético. **A.** A heparina se liga à antitrombina por meio da sua sequência de pentassacarídeos. Isso leva à mudança conformacional na alça do centro reativo da antitrombina que acelera sua interação com o fator Xa. Para

potencializar a inibição da trombina, a heparina deve ligar-se simultaneamente à antitrombina e à trombina. Apenas as cadeias de heparinas compostas por, pelo menos, 18 unidades de sacarídeos (peso molecular ~ 5.400 Da) são longas o suficiente para realizar a função de ponte. Com um peso molecular médio de 15.000 Da, praticamente todas as cadeias de heparina são longas o suficiente para esta função. **B.** HBPM tem capacidade maior para potencializar a inibição do fator Xa do que a trombina, porque pelo menos metade das cadeias de HBPM (peso molecular médio de 4.500 - 5.000 Da) é curta demais para unir a antitrombina à trombina. **C.** O pentassacarídeo acelera apenas a inibição do fator Xa pela antitrombina, ele é curto demais para ligar a antitrombina à trombina.

Heparina, HBPMs e fondaparinux agem como um catalisador. Após se unirem à antitrombina e promoverem a formação de complexos covalentes entre antitrombina e proteases-alvo, eles se dissociam do complexo e então catalisam outras moléculas antitrombinas.

O fator plaquetário 4, uma proteína catiônica liberada dos grânulos α durante a ativação plaquetária, liga-se à heparina e impede que esta interaja com a antitrombina. Esse fenômeno pode limitar a atividade da heparina próxima dos trombos ricos em plaquetas. Como HBPM e fondaparinux possuem menor afinidade pelo fator plaquetário 4, eles podem reter sua atividade nos arredores desses trombos em um grau maior que a heparina.

Efeitos farmacológicos diversos. A heparina em altas doses pode interferir na agregação plaquetária e, portanto, prolongar o tempo de sangramento. Por outro lado, HBPMs e fondaparinux têm pouco efeito nas plaquetas. A heparina “depura” o plasma lipêmico *in vivo* ao induzir a liberação da lipoproteína lipase na circulação. A lipoproteína lipase hidrolisa os triglicerídeos a glicerol e ácidos graxos livres. Pode ocorrer depuração do plasma lipêmico, em concentrações de heparina abaixo das necessárias, para produzir um efeito anticoagulante.

Uso clínico. Heparina, HBPM e fondaparinux podem ser usados no tratamento inicial da trombose venosa e da embolia pulmonar, graças ao seu rápido início de ação. Em geral, administra-se concomitantemente um antagonista da vitamina K, como a varfarina, e a heparina ou seu derivado é mantido durante pelo menos cinco dias para permitir que a varfarina exerça todo o

seu efeito terapêutico. A heparina, HBPMs ou o fondaparinux também podem ser utilizados no tratamento inicial de pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio. Para a maioria dessas indicações, HBPMs e fondaparinux vêm substituindo as infusões contínuas de heparina por causa de suas vantagens farmacocinéticas, que permitem a administração subcutânea 1 ou 2 vezes ao dia em doses fixas ou ajustadas pelo peso sem monitoramento da coagulação. Assim, HBPMs e fondaparinux podem ser usados no manejo ambulatorial de pacientes com trombose venosa ou embolia pulmonar.

A heparina e o HBPM são usados durante a angioplastia coronariana com balão, com ou sem substituição de *stent*, para evitar trombose. O fondaparinux não é usado neste caso por causa do risco de trombose no cateter, uma complicação causada pela ativação do fator XII induzida pelo cateter; as moléculas de heparina mais longas são melhores que as mais curtas para bloquear este processo. Os circuitos de revascularização cardiopulmonar também ativam o fator XII, podendo provocar coágulo no oxigenador. A heparina permanece como agente de escolha para cirurgia que requer revascularização cardiopulmonar. Ela também é usada para tratar pacientes selecionados com coagulação intravascular disseminada. A administração subcutânea de heparina de baixa dose permanece como o regime recomendado para a prevenção de trombose de veia profunda pós-operatória (TVP) e embolia pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia abdominotorácica ou que apresentam risco de desenvolver doença tromboembólica.

Ao contrário da varfarina, a heparina, a HBPM e o fondaparinux não atravessam a placenta e não estão associados a malformações fetais, por isso, são os fármacos de escolha para anticoagulação durante a gravidez. A heparina, a HBPM e o fondaparinux não parecem aumentar a mortalidade fetal ou a prematuridade. Se possível, o fármaco deve ser interrompido 24 horas antes do parto, a fim de minimizar o risco de sangramento pós-parto.

ADME. Heparina, HBPMs e fondaparinux não são absorvidos por meio da mucosa GI e, portanto, devem ser administrados por via parenteral. A heparina é administrada na forma de infusão intravenosa contínua, infusão intermitente a cada 4 a 6 horas ou injeção subcutânea a cada 8 a 12 horas. Ela tem ação imediata quando administrada por via intravenosa. Em

contrapartida, observa-se uma considerável variação na sua biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea, e o início de ação é retardado em 1 a 2 horas. A HBPM e o fondaparinux são absorvidos mais uniformemente após a injeção subcutânea. A meia-vida da heparina no plasma depende da dose administrada. Quando são injetadas doses de 100, 400 ou 800 unidades/kg, por via intravenosa, as meias-vidas das atividades anticoagulantes são de cerca de 1, 2,5 e 5 horas, respectivamente. A heparina parece ser depurada e degradada primariamente pelo sistema reticuloendotelial; uma pequena quantidade não degradada também aparece na urina.

HBPMs e fondaparinux possuem meias-vidas biológicas mais longas que a heparina, 4 a 6 horas e cerca de 17 horas, respectivamente. Como estes fragmentos menores de heparina são depurados, quase exclusivamente, pelos rins, os fármacos podem se acumular em pacientes com comprometimento renal, podendo provocar sangramento. HBPM e fondaparinux são contraindicados em pacientes com depuração da creatinina inferior a 30 mL/minuto. Além disso, o fondaparinux é contraindicado em pacientes com peso corporal inferior a 50 kg, submetidos à cirurgia de fratura de quadril, substituição de quadril, substituição de joelho ou cirurgia abdominal.

Administração e monitoramento. A terapia com heparina em doses integrais é administrada por infusão intravenosa contínua. O tratamento da tromboembolia venosa é iniciado com uma injeção em bolo de dose fixa de 5.000 unidades ou em bolo ajustado pelo peso, seguida de 800 a 1.600 unidades/hora, administradas por meio de bomba de infusão. A terapia é rotineiramente monitorada por meio da medida do TTPa. A faixa terapêutica para a heparina é considerada equivalente a um nível plasmático de heparina de 0,3 a 0,7 unidades/mL, determinado com ensaio com antifator Xa. Em geral, um TTPa 2 a 3 vezes o valor médio normal do TTPa é considerado terapêutico. Uma vez estabelecido um esquema de dose uniforme em um paciente estável, o monitoramento laboratorial diário, em geral, é suficiente. São necessárias doses muito altas de heparina para prevenir a coagulação durante a circulação extracorpórea. O TTPa é infinitamente prolongado na faixa posológica utilizada. Nessa situação, emprega-se um teste de coagulação menos sensível, como o tempo de coagulação ativado, para monitorar a terapia.

Por questões terapêuticas, a heparina também pode ser administrada pela via subcutânea 2 vezes/dia. Uma dose diária total de cerca de 35.000 unidades, administrada em doses fracionadas, a cada 8 a 12 horas, é habitualmente suficiente para obter um TTPa duas vezes o valor de controle (medido no intervalo entre as doses). Para terapia com heparina em baixas doses (para evitar TVP e tromboembolismo em pacientes hospitalizados e submetidos a procedimentos cirúrgicos), uma dose subcutânea de 5.000 unidades é administrada 2 a 3 vezes ao dia.

AS PREPARAÇÕES DE HBPM. Incluem enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, ardeparina, nadroparina e reviparina (as três últimas não estão disponíveis nos EUA no momento). Esses agentes diferem de modo considerável; não se pode pressupor que duas preparações com atividade antifator Xa semelhante irão produzir efeitos antitrombóticos equivalentes. Como as HBPMs produzem uma resposta anticoagulante relativamente previsível, o monitoramento não é realizado na rotina. Os pacientes com comprometimento renal podem precisar de monitoramento com um teste antifator Xa porque esta condição pode prolongar a meia-vida e atrasar a eliminação das HBPMs. Pacientes obesos e crianças que recebem HBPMs também podem precisar de monitoramento.

O FONDAPARINUX. Administrado por injeção subcutânea, atinge níveis plasmáticos máximos em 2 horas e é excretado na urina (meia-vida de ~ 17 h). Não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal. Pode ser administrado em dose fixa, 1 vez/dia, sem monitoramento da coagulação. O fondaparinux parece ter menos tendência que a heparina ou a HBPM para desencadear a síndrome de trombocitopenia induzida por heparina. O fondaparinux é aprovado para trombopprofilaxia em pacientes submetidos à cirurgia de quadril, de joelho, de fratura de quadril e para a terapia inicial em pacientes com embolia pulmonar ou TVP.

O IDRAPARINUX. Uma versão hipermetilada do fondaparinux tem meia-vida de 80 horas e é administrada pela via subcutânea semanalmente. Para superar a falta de um antídoto, um núcleo de biotina foi adicionado ao idraparinux para gerar idrabiotaparinux, que pode ser neutralizado com avidina intravenosa. Os estudos clínicos de fase III, em andamento, comparam o idrabiotaparinux com a varfarina para o tratamento de embolia

pulmonar ou para prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial. O idraparinax, o idrabiotaparinax e a avidina não estão disponíveis para uso clínico de rotina.

Resistência à heparina. A dose de heparina necessária para produzir um TTPa terapêutico varia devido a diferenças nas concentrações plasmáticas de proteínas de ligação da heparina que inibem competitivamente a ligação da heparina à antitrombina. Alguns pacientes não alcançam o TTPa terapêutico, a não ser que sejam administradas doses muito altas de heparina (> 50.000 unidades/dia). Esses pacientes podem apresentar concentrações plasmáticas “terapêuticas” de heparina na dose habitual, quando os valores são medidos usando um teste do antifator Xa. Esta “falsa” resistência à heparina ocorre porque esses pacientes apresentam valores reduzidos de TTPa antes do tratamento, como resultado das concentrações aumentadas de fator VIII. Outros pacientes podem necessitar de grandes doses de heparina, devido à depuração acelerada do fármaco, como a que pode ocorrer na embolia pulmonar maciça. Os pacientes com deficiência hereditária de antitrombina costumam apresentar 40 a 60% da concentração plasmática comum desse inibidor e respondem normalmente à heparina intravenosa. Entretanto, pode ocorrer deficiência adquirida de antitrombina, na qual a concentração pode ser inferior a 25% do normal, em pacientes com cirrose hepática, síndrome nefrótica ou coagulação intravascular disseminada; nesses indivíduos, a administração de grandes doses de heparina pode não prolongar o TTPa.

Como HBPMs e fondaparinux exibem ligação reduzida a outras proteínas plasmáticas que não a antitrombina, a resistência à heparina é rara com esses agentes. Por essa razão, não é necessário o monitoramento de rotina da coagulação.

TOXICIDADE E EVENTOS ADVERSOS

SANGRAMENTO. O sangramento constitui o principal efeito adverso da heparina. Ocorre sangramento significativo em 1 a 5% dos pacientes tratados com heparina intravenosa para tromboembolia venosa. A incidência de sangramento é ligeiramente menor em pacientes tratados com HBPM para essa indicação. Com frequência, existe uma causa subjacente para o sangramento, como cirurgia recente, traumatismo, doença péptica ulcerosa ou disfunção plaquetária.

O efeito anticoagulante da heparina desaparece em poucas horas após a suspensão do fármaco. Em geral, o sangramento leve causado pela heparina pode ser controlado sem a administração de um antagonista. Se houver hemorragia potencialmente fatal, o efeito da heparina pode ser rapidamente revertido pela infusão intravenosa de *sulfato de protamina*, (uma mistura de polipeptídeos básicos isolados do esperma de salmão) que liga-se firmemente à heparina e, portanto, neutraliza seu efeito anticoagulante. A protamina também interage com as plaquetas, com o fibrinogênio e com outras proteínas plasmáticas e pode causar um efeito anticoagulante próprio. Dessa forma, deve-se administrar a quantidade mínima de protamina necessária para neutralizar a heparina presente no plasma. Essa quantidade é de cerca de 1 mg de protamina para cada 100 unidades de heparina existentes no paciente; a protamina (até uma dose máxima de 50 mg) é administrada por via intravenosa, em velocidade lenta (durante 10 min). A protamina se liga apenas a moléculas longas de heparina. Dessa forma, ela reverte apenas parte da atividade anticoagulante das HBPMs e não tem efeito sobre a atividade do fondaparinux.

Trombocitopenia induzida por heparina. A trombocitopenia induzida por heparina (contagem plaquetária menor que 150.000/mL ou redução de 50% em relação ao valor antes do tratamento) ocorre em aproximadamente 0,5% dos pacientes entre 5 a 10 dias após o início da terapia com heparina. Embora a incidência de trombocitopenia seja menor, também ocorre trombocitopenia com HBPMs e fondaparinux, e a contagem de plaquetas deve ser monitorada. Em cerca da metade dos pacientes tratados com heparina e afetados são observadas complicações trombóticas que podem ser potencialmente fatais ou levar à amputação, podendo preceder o início da trombocitopenia. As mulheres apresentam uma probabilidade duas vezes maior do que os homens de desenvolver esta condição.

A tromboembolia venosa é mais comum, entretanto, observa-se também a ocorrência de trombooses arteriais que causam isquemia nos membros, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. A trombocitopenia induzida por heparina pode ser acompanhada de hemorragia suprarrenal bilateral, lesões cutâneas no local de injeção subcutânea da heparina e diversas reações sistêmicas. O desenvolvimento de anticorpos IgG dirigidos contra complexos de heparina com o fator plaquetário 4 (ou raramente outras quimiocinas) parece causar todas essas reações.

Heparina, HBPM e fondaparinux devem ser imediatamente interrompidos se for constatada a ocorrência de trombocitopenia sem explicação ou de qualquer uma das manifestações clínicas mencionadas, em cinco dias ou mais após o início da heparinoterapia, independentemente da dose ou da via de administração. O diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina pode ser confirmado por um ensaio de ativação das plaquetas dependente de heparina ou por um ensaio para anticorpos que reagem com complexos de heparina/fator plaquetário IV. Devido à possível ocorrência de complicações trombóticas após a interrupção da terapia, deve-se administrar um anticoagulante alternativo como lepirudina, argatrobana (ver a próxima seção) ou fondaparinux a pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. O uso de HBPM deve ser evitado, visto que esses fármacos com frequência exibem reação cruzada com a heparina-padrão. A varfarina pode causar gangrena venosa dos membros ou necrose cutânea multicêntrica em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e não deve ser usada.

Outras toxicidades. É frequente ocorrerem anormalidades das provas de função hepática em pacientes que recebem heparina ou HBPMs. Apesar de raro, pode ocorrer osteoporose, resultando em fraturas vertebrais espontâneas em pacientes que receberam doses terapêuticas integrais de heparina (> 20.000 unidades/dia) durante períodos extensos (p. ex., 3-6 meses). O risco de osteoporose é menor com HBPMs ou fondaparinux do que com heparina. A heparina pode inibir a síntese de aldosterona pelas glândulas suprarrenais e, em certas ocasiões, provocar hiperpotassemia, mesmo quando administrada em doses baixas. As reações alérgicas à heparina são raras.

OUTROS ANTICOAGULANTES PARENTERAIS

LEPIRUDINA. A lepirudina é um derivado recombinante da hirudina, um inibidor direto da trombina presente nas glândulas salivares da sanguessuga medicinal. Trata-se de um polipeptídeo de 65 aminoácidos, que se liga ao local catalítico e ao local de reconhecimento de substrato ampliado da trombina. Ela está aprovada nos EUA para o tratamento de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina.

A lepirudina é administrada por via intravenosa, em uma dose ajustada para manter o TTPa em 1,5 a 2,5 vezes o valor mediano da faixa normal do

laboratório. O fármaco é excretado pelo rim e possui meia-vida de aproximadamente 1,3 horas. A lepirudina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes podem desenvolver anticorpos contra hirudina que, em certas ocasiões, prolongam a meia-vida e causam aumento paradoxal do TTPa; portanto, é recomendado o monitoramento diário do TTPa. Não existe nenhum antídoto para a lepirudina.

DESIRUDINA. A desirudina é um derivado recombinante da hirudina que difere apenas por não ter um grupo sulfato na Tir⁶³.

Ela é indicada para a profilaxia de TVP em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de substituição de quadril. A dose recomendada é 15 mg a cada 12 horas por injeção subcutânea. Ela é eliminada pelos rins; a meia-vida é de aproximadamente 2 horas após a administração subcutânea. Ela deve ser utilizada com cuidado em pacientes com função renal reduzida, e a creatinina sérica e a TTPa devem ser monitoradas diariamente.

BIVALIRUDINA. A bivalirudina é um polipeptídeo sintético de 20 aminoácidos, que inibe diretamente a trombina por meio de um mecanismo semelhante ao da lepirudina.

A bivalirudina, que é administrada pela via intravenosa, é utilizada como alternativa da heparina em pacientes submetidos à angioplastia coronariana ou à circulação extracorpórea. Os pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina ou história desse distúrbio também podem receber bivalirudina, em vez da heparina, durante a angioplastia coronariana. A meia-vida da bivalirudina em pacientes com função renal normal é de 25 minutos; recomenda-se uma redução da dose para pacientes com comprometimento renal.

ARGATROBANA. A argatrobana, um composto sintético com base na estrutura da l-arginina, liga-se reversivelmente ao local catalítico da trombina.

A argatrobana é administrada por via intravenosa. Sua meia-vida é de 40 a 50 minutos. É metabolizada por CYPs hepáticas e excretada na bile. É necessário efetuar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática. A argatrobana pode ser utilizada como alternativa da lepirudina

para profilaxia ou tratamento de pacientes com risco de desenvolver trombocitopenia induzida por heparina. Além de prolongar TTPa, ela também prolonga o TP, que pode complicar a transição de pacientes de argatrobana para varfarina. Um teste cromogênico do fator X pode ser usado, em vez do TP, para monitorar a varfarina nestes pacientes.

ANTITROMBINA. A antitrombina é uma forma recombinante da antitrombina humana produzida a partir do leite de cabras geneticamente modificadas. Ela está aprovada como anticoagulante para pacientes com deficiência hereditária da antitrombina submetidos a procedimentos cirúrgicos.

ALFADROTRECOGINA. A *alfadrotrecogina* é uma forma recombinante da proteína C ativada humana, que inibe a coagulação por meio da inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. Além disso, possui efeitos anti-inflamatórios. Ela foi retirada do mercado dos EUA em outubro de 2011, após um estudo clínico de grande porte não mostrar melhora na sobrevida no período de 28 dias em pacientes adultos com sepse.

ANTICOAGULANTES ORAIS

VARFARINA

Após o relato de um distúrbio hemorrágico no gado por causa da ingestão de forragem de trevo doce estragada, Campbell e Link, em 1939, identificaram o agente hemorrágico como bis-hidroxycumarina (dicumarol). Posteriormente, foi introduzido um congênere sintético mais potente como rodenticida extremamente eficaz; o composto foi denominado *varfarina*, como acrônimo derivado do nome do detentor da patente, a Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). Esses anticoagulantes tornaram-se uma base para a prevenção da doença tromboembólica.

MECANISMO DE AÇÃO. Os anticoagulantes orais são antagonistas da vitamina K. Os fatores da coagulação II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S são sintetizados, em grande parte, no fígado e são biologicamente inativos, a não ser que 9-13 dos resíduos de glutamato aminoterminais sejam carboxilados, formando os resíduos de Gla de ligação de Ca^{2+} . Essa reação da proteína precursora descarboxi exige a

presença de CO_2 , O_2 e vitamina K reduzida, sendo catalisada pela γ -glutamil carboxilase (Figura 30-6). A carboxilação está diretamente acoplada à oxidação da vitamina K a seu epóxido correspondente. A vitamina K reduzida deve ser regenerada a partir do epóxido para carboxilação e síntese de proteínas biologicamente competentes. A enzima que catalisa esse processo, a vitamina K epóxido redutase (VKOR), é inibida por doses terapêuticas de varfarina.

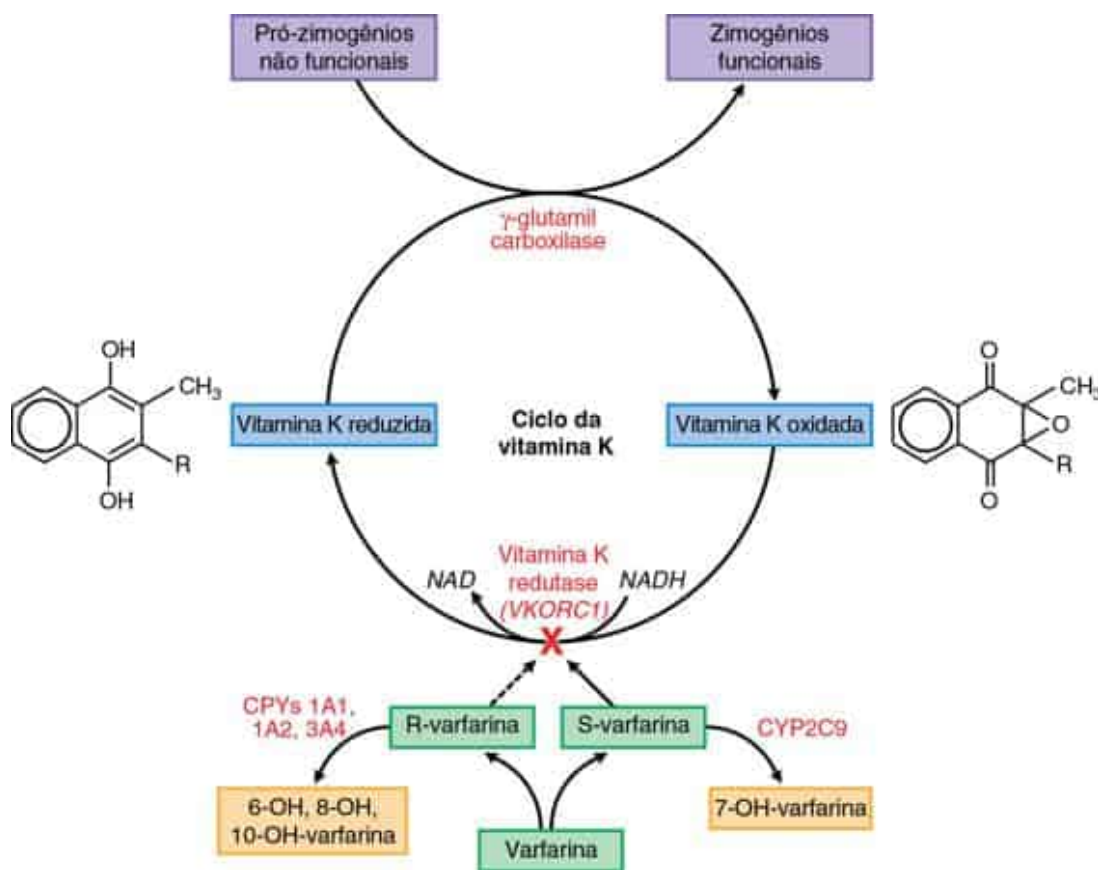


Figura 30-6 Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina. Na mistura racêmica dos enantiômeros S e R, a S-varfarina é mais ativa. Ao bloquear a vitamina K epóxido redutase codificada pelo gene VKORC1, a varfarina inibe a conversão do epóxido da vitamina K oxidada na sua forma reduzida hidroquinona da vitamina K. Isso inibe a γ -carboxilação dependente da vitamina K dos fatores II, VII, IX e X, porque a vitamina K reduzida serve como um cofator para a γ -glutamil carboxilase que catalisa o processo de γ -carboxilação, convertendo os pró-zimogênios a zimogênios capazes de se ligar ao Ca^{2+} e interagir com superfícies de fosfolípidos aniônicos. A S-

varfarina é metabolizada pela CYP2C9; os polimorfismos genéticos, comuns nesta enzima, podem influenciar o metabolismo da varfarina. Os polimorfismos na subunidade C1 da vitamina K redutase (VKORC1) também podem afetar a suscetibilidade da enzima à inibição induzida pela varfarina. Dessa forma, os pacientes que expressam polimorfismos nestas duas enzimas precisam reduzir a dose da varfarina (ver Quadro 30-2).

QUADRO 30-2

Efeito dos genótipos *CYP2C9* e haplótipos de *VKORC1* nas necessidades de dose de heparina

GENÓTIPO/HAPLÓTIPO	FREQUÊNCIA (%)			REDUÇÃO DA DOSE COMPARADA COM O TIPO SELVAGEM (%)
	BRANCOS	AFRO-AMERICANOS	ASIÁTICOS	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	—
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
Não A/Não A	37	82	7	—
Não A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

Os polimorfismos nos dois genes, CYP2C9 e VKORC1, são responsáveis em grande parte pela contribuição genética da variabilidade na resposta à varfarina. As variantes de CYP2C9 afetam a farmacocinética da varfarina. CYP2C9 metaboliza a varfarina e as variantes não *1/*1 são menos ativas que CYP2C9 *1/*1, e necessitam de redução da dose. As variantes de VKORC1 afetam a farmacodinâmica da varfarina. VKORC1 é o alvo dos anticoagulantes cumarínicos como a varfarina. As formas não A/A e A/A apresentam menos exigência de dose de varfarina.

Fonte: Ghimire LV, Stein CM. Warfarin pharmacogenetics, Goodman and Gilman Online, 2009; www.AccessMedicine.com/updatesContent.aspx?aid=1001507, acessado em 26 de julho de 2013.

A varfarina em doses terapêuticas diminui em 30 a 50% a quantidade total de cada um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K sintetizados pelo fígado; além disso, as moléculas secretadas estão subcarboxiladas, resultando em diminuição da atividade biológica (10-40% do normal). As deficiências congênitas das proteínas pró-coagulantes para esses níveis causam distúrbios hemorrágicos leves. Os anticoagulantes da vitamina K não exercem nenhum efeito sobre a atividade das moléculas totalmente carboxiladas na circulação. As meias-vidas aproximadas (em horas) são as seguintes: fator VII, 6; fator IX, 24; fator X, 36; fator II, 50; proteína C, 8; e proteína S, 30. Por causa das meias-vidas longas de alguns dos fatores da coagulação, em particular do fator II, o efeito antitrombótico total da varfarina só é atingido depois de vários dias, embora o TP possa ser prolongado logo após a sua administração, graças à redução mais rápida dos fatores com meia-vida mais curta, em particular o fator VII.

POSOLOGIA. A dose habitual de varfarina para adultos é de 2 a 5 mg/dia, durante 2 a 4 dias, seguida de 1 a 10 mg/dia, conforme indicado pela medida da relação normalizada internacional (INR), um valor derivado do TP do paciente (ver a definição funcional da INR na seção “Monitoramento Laboratorial”). Como indicado posteriormente, os polimorfismos genéticos comuns dão aos pacientes maior ou menor sensibilidade à varfarina. Deve-se administrar uma dose inicial mais baixa a pacientes com risco maior de sangramento, incluindo indivíduos idosos. Em geral, a varfarina é administrada por via oral. A varfarina também pode ser administrada por via intravenosa, sem modificação da dose. Não se recomenda a injeção intramuscular, devido ao risco de formação de hematoma.

ADME. A biodisponibilidade da varfarina é quase completa quando o fármaco é administrado por via oral, intravenosa ou retal. As diferentes preparações comerciais de comprimidos de varfarina variam quanto à sua taxa de dissolução, resultando em alguma variação na taxa e extensão de absorção do fármaco. A presença de alimento no trato GI também pode diminuir a taxa de absorção. As concentrações máximas alcançam seus valores máximos em 2 a 8 horas. A varfarina é administrada como uma

mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S. A S-varfarina é 3 a 5 vezes mais potente que R-varfarina e é metabolizada principalmente pela CYP2C9. Os metabólitos inativos da varfarina são excretados na urina e nas fezes. A meia-vida varia (25-60 h); a duração de ação da varfarina é de 2 a 5 dias.

O Quadro 30-2 resume os efeitos dos fatores genéticos conhecidos nas exigências de dose da varfarina. Os polimorfismos em dois genes, *CYP2C9* e *VKORC1* (complexo da vitamina K epóxido redutase, subunidade 1), são responsáveis por grande parte da contribuição genética para a variabilidade na resposta à varfarina. As variantes de *CYP2C9* afetam a farmacocinética da varfarina, e as variantes de *VKORC1* afetam a farmacodinâmica desse fármaco. As variantes comuns no gene *CYP2C9* (definidas como *CYP2C9**2 e *3), codificam uma enzima com atividade reduzida e, por isso, estão associadas a concentrações maiores do fármaco e redução das exigências de dose da varfarina. *VKORC1* é o alvo dos anticoagulantes cumarínicos como varfarina (ver Figura 30-6). As variantes de *VKORC1* são mais prevalentes que as de *CYP2C9*. A prevalência de variantes genéticas de *VKORC1* é maior em asiáticos, seguidos pelos americanos e afro-americanos. A exigência de dose de varfarina é reduzida nessas variantes. Com base na evidência de que as variações genéticas afetam as exigências de dose da varfarina e as respostas à terapia, o FDA alterou as informações sobre prescrição para varfarina para indicar que devem ser consideradas doses menores de varfarina no início da terapia em pacientes com variações genéticas de *CYP2C9* e *VKORC1*. Os esforços para facilitar a incorporação racional das informações genéticas aos cuidados com o paciente incluem o desenvolvimento de um algoritmo de dose da varfarina e métodos *point-of-care** para genotipagem de *CYP2C9* e *VKORC1*.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES. Qualquer substância ou condição é potencialmente perigosa quando altera:

- a captação ou o metabolismo do anticoagulante oral ou da vitamina K;
- a síntese, a função ou a depuração de qualquer fator ou célula envolvidos na hemostasia ou na fibrinólise;
- a integridade de qualquer superfície epitelial.

Os pacientes devem ser orientados a relatar a adição ou a retirada de qualquer medicação, incluindo fármacos adquiridos sem prescrição médica e suplementos alimentares. Alguns dos fatores mais comumente descritos que provocam uma redução no efeito dos anticoagulantes orais incluem:

- redução da absorção do fármaco em consequência da ligação à colestiramina no trato gastrointestinal;
- aumento do volume de distribuição e meia-vida curta em consequência de hipoproteïnemia, como na síndrome nefrótica;
- aumento da depuração metabólica do fármaco em decorrência da indução de enzimas hepáticas, particularmente a CYP2C9, por barbitúricos, carbamazepina ou rifampicina;
- ingestão de grandes quantidades de alimentos ou suplementos ricos em vitamina K;
- aumento dos níveis dos fatores da coagulação durante a gravidez.

O TP pode ser reduzido em qualquer um desses casos.

As interações frequentemente citadas que aumentam o risco de hemorragia em pacientes em uso de anticoagulantes orais incluem diminuição do metabolismo, devido à inibição da CYP2C9 pela amiodarona, azóis antifúngicos, cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, dissulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, sulfimpirazona, tolcapona ou zafirlucaste e deslocamento dos locais de ligação das proteínas causado por diuréticos de alça ou valproato. A deficiência relativa de vitamina K pode surgir de dieta inadequada (p. ex., pacientes no pós-operatório que recebem líquidos parenterais), particularmente quando associada à eliminação da flora intestinal por agentes antimicrobianos. As bactérias intestinais sintetizam a vitamina K e representam uma importante fonte dessa vitamina. Assim, os antibióticos podem causar prolongamento excessivo do TP em pacientes adequadamente controlados com varfarina. Baixas concentrações de fatores da coagulação podem surgir de comprometimento da função hepática, insuficiência cardíaca congestiva ou estados hipermetabólicos, como o hipertireoidismo; em geral, essas condições aumentam o prolongamento do TP. As interações graves que não alteram o TP incluem inibição da função plaquetária por determinados agentes, como o *ácido acetilsalicílico*, e gastrite ou ulceração franca induzidas por anti-inflamatórios. Os agentes podem apresentar mais de um

efeito; assim, por exemplo, o clofibrato aumenta a taxa de renovação dos fatores de coagulação e inibe a função plaquetária.

SENSIBILIDADE À VARFARINA. Aproximadamente, 10% dos pacientes necessitam menos de 1,5 mg/dia de varfarina para atingir uma INR de 2 a 3. Como foi indicado, esses pacientes possuem, muitas vezes, alelos variantes da *CYP2C9*, ou haplótipos variantes de *VKORC1*, que afetam, respectivamente, a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina.

TOXICIDADES

SANGRAMENTO. O sangramento é a principal toxicidade da varfarina. O risco de sangramento aumenta com a intensidade e a duração da terapia anticoagulante, o uso de outras medicações que interferem na hemostasia e a presença de uma fonte anatômica potencial de sangramento. A incidência relatada de episódios hemorrágicos geralmente é inferior a 3% por ano em pacientes tratados com INR-alvo de 2 a 3. O risco de hemorragia intracraniana aumenta acentuadamente com uma INR superior a 4.

Se a INR estiver acima da faixa terapêutica, porém inferior a 5, e o paciente não apresentar sangramento ou não houver necessidade de intervenção cirúrgica, a varfarina pode ser interrompida temporariamente e reiniciada em uma dose mais baixa quando a INR estiver dentro da faixa terapêutica. Se a INR for de 5 ou mais, a vitamina K₁ (fitonadiona) pode ser administrada por via oral, em uma dose de 1 a 2,5 mg (para $5 \leq \text{INR} \leq 9$) ou de 3 a 5 mg (para $\text{INR} > 9$). Em geral, essas doses de vitamina K₁ por via oral produzem uma considerável queda da INR em 24 a 48 horas, sem tornar o paciente resistente à terapia com varfarina. Podem ser necessárias doses mais altas ou a administração parenteral se for preciso uma correção mais rápida da INR. O efeito da vitamina K₁ é retardado em pelo menos algumas horas, visto que a reversão da anticoagulação exige a síntese de fatores de coagulação totalmente carboxilados. Se houver necessidade de competência hemostática imediata, devido à ocorrência de hemorragia grave ou acentuada *overdose* de varfarina ($\text{INR} > 20$), é possível restaurar as concentrações adequadas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K pela transfusão de plasma fresco congelado (10-20 mL/kg), suplementada com 10 mg de vitamina K₁ administrada por infusão intravenosa lenta. Pode ser necessário repetir a transfusão de plasma, visto

que os fatores transfundidos (em particular o fator VII) são depurados da circulação mais rapidamente que o anticoagulante oral residual. A vitamina K₁ administrada por via intravenosa está associada a um risco de reações anafilactoides, devendo ser utilizada com cautela. Os pacientes que recebem altas doses de vitamina K₁ podem tornar-se insensíveis à varfarina durante vários dias; entretanto, podem usar a heparina se houver necessidade de anticoagulação contínua.

Defeitos congênitos. A administração de varfarina durante a gravidez provoca defeitos congênitos e aborto. Foram relatadas anormalidades do sistema nervoso central após exposição à varfarina durante o segundo e o terceiro trimestres. Podem ocorrer hemorragia fetal ou neonatal e morte intrauterina, até mesmo quando os valores maternos do TP estão dentro da faixa terapêutica. Os antagonistas da vitamina K não devem ser utilizados durante a gravidez, entretanto, conforme indicado, podem ser usados heparina, HBPM ou fondaparinux com segurança nessa circunstância.

Necrose cutânea. A necrose cutânea induzida pela varfarina constitui uma complicação rara, caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas de 3 a 10 dias após o início do tratamento. Tipicamente, as lesões são observadas nos membros, porém o tecido adiposo, o pênis e a mama feminina também podem ser afetados.

Outras toxicidades. Cerca de 3 a 8 semanas após o início da terapia com varfarina, pode aparecer uma coloração azulada reversível e, algumas vezes, dolorosa nas superfícies plantares e faces laterais dos dedos dos pés, que desaparece com a pressão e diminui de intensidade com a elevação das pernas (síndrome do dedo do pé púrpura); os êmbolos de colesterol liberados de placas ateromatosas são as possíveis causas dessa síndrome. Outras reações raras incluem alopecia, urticária, dermatite, febre, náuseas, diarreia, cólicas abdominais e anorexia.

USO CLÍNICO. Os antagonistas da vitamina K são utilizados para impedir a progressão ou a recidiva da TVP aguda ou da embolia pulmonar após um curso inicial de heparina. Além disso, são eficazes na prevenção da tromboembolia venosa em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica ou ginecológica, na isquemia coronariana recorrente em pacientes com infarto

agudo do miocárdio e na embolização sistêmica em pacientes com próteses de valvas cardíacas ou fibrilação atrial crônica.

Antes do início da terapia, são realizados exames laboratoriais, cujos resultados são usados com a história e o exame físico para detectar defeitos hemostáticos capazes de aumentar o risco associado ao uso de antagonistas da vitamina K (p. ex., deficiência congênita de fatores de coagulação, trombocitopenia, insuficiência hepática ou renal, anormalidades vasculares, etc.). Em seguida, utiliza-se a INR calculada a partir do TP do paciente para acompanhar a extensão da anticoagulação e a adesão dele ao tratamento. As faixas terapêuticas para várias indicações clínicas foram estabelecidas empiricamente e refletem as doses que reduzem a morbidade da doença tromboembólica, mas que aumentam o mínimo possível o risco de hemorragia grave. Para a maioria das indicações, a INR-alvo é 2 a 3. Em geral, recomenda-se um valor mais alto de INR-alvo (p. ex., 2,5-3,5) para pacientes com próteses mecânicas de valvas cardíacas de alto risco.

Para o tratamento da tromboembolia venosa aguda, heparina, HBPM ou fondaparinux são habitualmente mantidos durante pelo menos cinco dias após o início da terapia com varfarina e até que a INR esteja dentro da faixa terapêutica em dois dias consecutivos. Essa superposição permite uma depleção adequada dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K com meias-vidas longas, particularmente o fator II. As medidas frequentes da INR são indicadas no início da terapia para evitar a ocorrência de anticoagulação excessiva no paciente muito sensível.

OUTROS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

FEMPROCUMONA E ACENOCUMAROL. Esses agentes não estão disponíveis nos EUA, mas são prescritos na Europa e em outros lugares. A femprocumona possui meia-vida plasmática mais longa (cinco dias) do que a varfarina, bem como início de ação ligeiramente mais lento e maior duração de ação (7-14 dias). É administrada em doses de manutenção diárias de 0,75 a 6 mg. Em contrapartida, o acenocumarol apresenta meia-vida mais curta (10-24 h), efeito mais rápido sobre o TP e menor duração de ação (dois dias). A dose de manutenção é de 1 a 8 mg/dia.

DERIVADOS DA INDANDIONA. A anisindiona está disponível para uso clínico em alguns países. É semelhante à varfarina na sua cinética de ação, mas

não oferece nenhuma vantagem bem definida e pode exibir maior frequência de efeitos adversos. A fenindiona continua disponível em alguns países. Em poucas semanas após o início da terapia com esse fármaco, podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves e, em certas ocasiões, fatais.

RODENTICIDAS. A bromadiolona, o brodifacum, a difenadiona, a clorofacinona e a pindona são agentes de ação longa (o prolongamento do TP pode persistir por várias semanas). Seu interesse surge por serem, em algumas circunstâncias, agentes de envenenamento acidental ou intencional. Nesse contexto, a reversão da coagulopatia pode exigir doses muito altas de vitamina K (ou seja, > 100 mg/dia) durante semanas ou meses.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

ETEXILATO DE DABIGATRANA. O etexilato de dabigatrana é um pró-fármaco rapidamente convertido em dabigatrana que bloqueia de forma reversível o local ativo da trombina.

O fármaco tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 6%, um início máximo de ação em 2 horas e uma meia-vida plasmática de 12 a 14 horas. Quando administrado em doses fixas, o etexilato de dabigatrana produz uma resposta anticoagulante tão previsível que o monitoramento rotineiro da coagulação é desnecessário. O etexilato de dabigatrana está aprovado para a prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial.

RIVAROXABANA. A rivaroxabana é um inibidor oral do fator Xa.

Tem 80% de biodisponibilidade oral, início máximo de ação em 3 horas e meia-vida plasmática de 7 a 11 horas. Cerca de um terço do fármaco é eliminado inalterado na urina, o restante é metabolizado pelo fígado e os metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. Esse fármaco é administrado em doses fixas e não requer o monitoramento da coagulação. Também está aprovada para profilaxia de trombos após cirurgia de substituição de quadril ou joelho e prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial não valvular.

APIXABANA. A apixabana é um inibidor oral do fator Xa.

A apixabana é indicada para a prevenção de acidente vascular encefálico e embolia em pacientes com fibrilação não valvular. A dose oral recomendada é 5 mg duas vezes ao dia e metade para pacientes com 80 anos ou mais, com 60 kg ou mais ou com creatinina sérica de 1,5 mg/dL ou mais. Ela tem biodisponibilidade oral de 50%, início máximo em 3 a 4 horas e uma meia-vida aparente de 12 horas devido à absorção prolongada no trato GI. O fármaco é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e é um substrato para P-gp. Dessa forma, a coadministração de outros inibidores/substratos destas enzimas (p. ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) exige uma redução à metade da dose para a apixabana.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS

A via fibrinolítica está resumida na Figura 30-3. É possível compreender melhor a ação dos agentes fibrinolíticos por meio do conhecimento das características dos componentes fisiológicos.

PLASMINOGÊNIO. O plasminogênio é uma glicoproteína de cadeia simples que é convertida em uma protease ativa por clivagem proteolítica.

Cinco domínios *kringle* do plasminogênio medeiam a ligação do plasminogênio (ou da plasmina) a resíduos de lisina carboxiterminais na fibrina parcialmente degradada, com consequente aumento da fibrinólise. Uma carboxipeptidase plasmática, denominada *inibidor da fibrinólise ativado por trombina* (IFAT), pode remover esses resíduos de lisina e, assim, atenuar a fibrinólise. Os locais de ligação da lisina no domínio *kringle* do plasminogênio também promovem a formação de complexos de plasmina com α_2 -antiplasmina, o principal inibidor fisiológico da plasmina. Uma forma de plasmina degradada do plasminogênio, denominada *lis-plasminogênio*, liga-se à fibrina com maior afinidade que o plasminogênio intacto.

α_2 -ANTIPLASMINA. A α_2 -antiplasmina, uma glicoproteína, forma um complexo estável com a plasmina, inativando-a.

As concentrações plasmáticas de α_2 -antiplasmina (1 μM) são suficientes para inibir cerca de 50% da plasmina potencial. Quando ocorre ativação maciça do plasminogênio, o inibidor sofre depleção, e a plasmina livre provoca um “estado lítico sistêmico”, no qual se verifica o comprometimento da hemostasia. Nesse estado, o fibrinogênio é destruído, e os produtos de degradação do fibrinogênio comprometem a polimerização de fibrina e, portanto, aumentam o sangramento de feridas. A α_2 -antiplasmina inativa quase instantaneamente a plasmina, desde que o primeiro domínio *kringle* na plasmina não esteja ocupado pela fibrina ou por outros antagonistas, como o *ácido aminocaproico* (ver seção “Inibidores da Fibrinólise”).

ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO TECIDUAL. O t-PA é uma serina protease e um ativador do plasminogênio fraco na ausência de fibrina. O t-PA liga-se à fibrina por meio dos locais de ligação de lisina na sua extremidade aminoterminal e ativa o plasminogênio ligado à fibrina várias centenas de vezes mais rápido que o plasminogênio presente na circulação.

Como tem pouca atividade, exceto na presença de fibrina, as concentrações fisiológicas de t-PA de 5 a 10 ng/mL não induzem a geração de plasmina sistêmica. Entretanto, durante infusões terapêuticas de t-PA, quando as concentrações aumentam para 300 a 3.000 ng/mL, pode ocorrer um estado de equilíbrio lítico. A depuração do t-PA ocorre principalmente pelo metabolismo hepático, e a meia-vida é de cerca de 5 minutos. O t-PA é eficaz para a lise de trombos durante o tratamento do infarto agudo do miocárdio.

O t-PA (alteplase) é produzido pela tecnologia do DNA recombinante. O esquema atualmente recomendado (“acelerado”) para a trombólise coronariana consiste em injeção intravenosa de 15 mg, seguida de 0,75 mg/kg de peso corporal, durante 30 minutos (sem ultrapassar 50 mg) e 0,5 mg/kg (até 35 mg de dose acumulada) na hora seguinte. Atualmente, existem variantes recombinantes de t-PA (reteplase e tenecteplase) disponíveis. Elas diferem do t-PA nativo por terem meias-vidas plasmáticas aumentadas, que permitem sua injeção intravenosa adequada. Eles são relativamente resistentes à inibição pelo IAP 1. Apesar dessas aparentes vantagens, esses agentes assemelham-se ao t-PA na sua eficácia e toxicidade.

ESTREPTOCINASE. A estreptocinase é uma proteína de 47.000 Da, produzida por estreptococos β -hemolíticos.

Não possui nenhuma atividade enzimática intrínseca, porém forma um complexo não covalente estável com o plasminogênio, em uma proporção de 1:1. Esse complexo produz uma alteração de configuração, que expõe o local ativo no plasminogênio e facilita a formação da plasmina. É raro usar a estreptocinase no contexto clínico para tratar a fibrinólise.

TOXICIDADE HEMORRÁGICA DA TERAPIA TROMBOLÍTICA. A principal toxicidade de todos os agentes trombolíticos consiste na ocorrência de hemorragia, que resulta de dois fatores:

1. a lise da fibrina em tampões hemostáticos nos locais de lesão vascular;
2. o estado lítico sistêmico, oriundo da formação sistêmica de plasmina, produzindo fibrinogenólise e destruição de outros fatores da coagulação (especialmente os fatores V e VIII).

As contraindicações da terapia fibrinolítica estão relacionadas no Quadro 30-3. Os pacientes com essas condições listadas não devem receber esse tipo de tratamento.

Se a heparina for utilizada concomitantemente com t-PA, verifica-se a ocorrência de hemorragia grave em 2 a 4% dos pacientes. A hemorragia intracraniana constitui, sem dúvida alguma, o problema mais grave. Ocorre acidente vascular encefálico hemorrágico com todos os esquemas, sendo mais comum quando se utiliza heparina. O t-PA e a estreptocinase foram essencialmente idênticos quanto à eficácia no tratamento do infarto do miocárdio. Ambos os fármacos reduzem a taxa de mortalidade e o reinfarto em cerca de 30% nos esquemas com ácido acetilsalicílico.

QUADRO 30-3

Contraindicações absolutas e relativas para a terapia fibrinolítica

Contraindicações absolutas
• Hemorragia intracraniana anterior
• Lesão vascular cerebral de estrutura conhecida
• Neoplasma intracraniano maligno conhecido
• Acidente vascular encefálico isquêmico em três meses

• Suspeita de dissecação aórtica
• Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (excluindo menstruação)
• Trauma craniano fechado significativo ou trauma na face em três meses
Contraindicações relativas
• Hipertensão não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg)
• RCP traumática ou prolongada, ou cirurgia de grande porte em três semanas
• Sangramento interno recente (em 2-4 semanas)
• Punção vascular não compressível
• Para estreptocinase: exposição prévia (há mais de cinco dias) ou reação alérgica anterior à estreptocinase
• Gravidez
• Úlcera péptica ativa
• Uso corrente de varfarina e INR > 1,7

RCP, ressuscitação cardiopulmonar; INR, relação normalizada internacional.

INIBIDORES DA FIBRINÓLISE

ÁCIDO AMINOCAPROICO. O ácido aminocaproico é um análogo da lisina, que compete pelos locais de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, bloqueando, assim, a interação da plasmina com a fibrina. Desse modo, o ácido aminocaproico é um potente inibidor da fibrinólise, que tem a capacidade de reverter estados associados à fibrinólise excessiva.

O principal problema relacionado com o seu uso consiste no fato de que os trombos formados durante o tratamento com o fármaco não sofrem lise. Por exemplo, em pacientes com hematúria, a obstrução ureteral por coágulos pode levar à insuficiência renal após tratamento com ácido aminocaproico. Esse ácido tem sido utilizado para reduzir o sangramento após cirurgia de próstata ou após extrações dentárias em hemofílicos. O ácido aminocaproico é rapidamente absorvido após administração oral e 50% são excretados em sua forma inalterada na urina, em 12 horas. Para uso intravenoso, administra-se uma dose de ataque de 4 a 5 g durante 1 hora, seguida de infusão de 1 a 1,25 g/horas, até obter controle do sangramento. Não devem ser administrados mais de 30 g em um período de 24 horas. Em casos raros, o fármaco provoca miopatia e necrose muscular.

ÁCIDO TRANEXÂMICO. O ácido tranexâmico é um análogo da lisina, que compete pelos locais de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, bloqueando, assim, sua interação com a fibrina.

O ácido tranexâmico é usado para as mesmas indicações que o ácido aminocaproico e é administrado pelas vias oral ou intravenosa. Ele é excretado na urina, sendo necessário reduzir a dose em pacientes com comprometimento renal. O ácido tranexâmico está aprovado para tratamento de sangramento menstrual intenso em geral sendo administrado em uma dose de 1 g, 4 vezes/dia, por quatro dias.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

As plaquetas proporcionam o tampão hemostático inicial nos locais de lesão vascular. Elas participam também em trombozes patológicas, que levam ao infarto do miocárdio, ao acidente vascular encefálico e a trombozes vasculares periféricas. Nesses últimos anos, foram desenvolvidos potentes inibidores da função plaquetária. Esses fármacos atuam por meio de mecanismos distintos (Figura 30-7) e, portanto, seus efeitos são aditivos ou até mesmo sinérgicos quando utilizados em combinação.

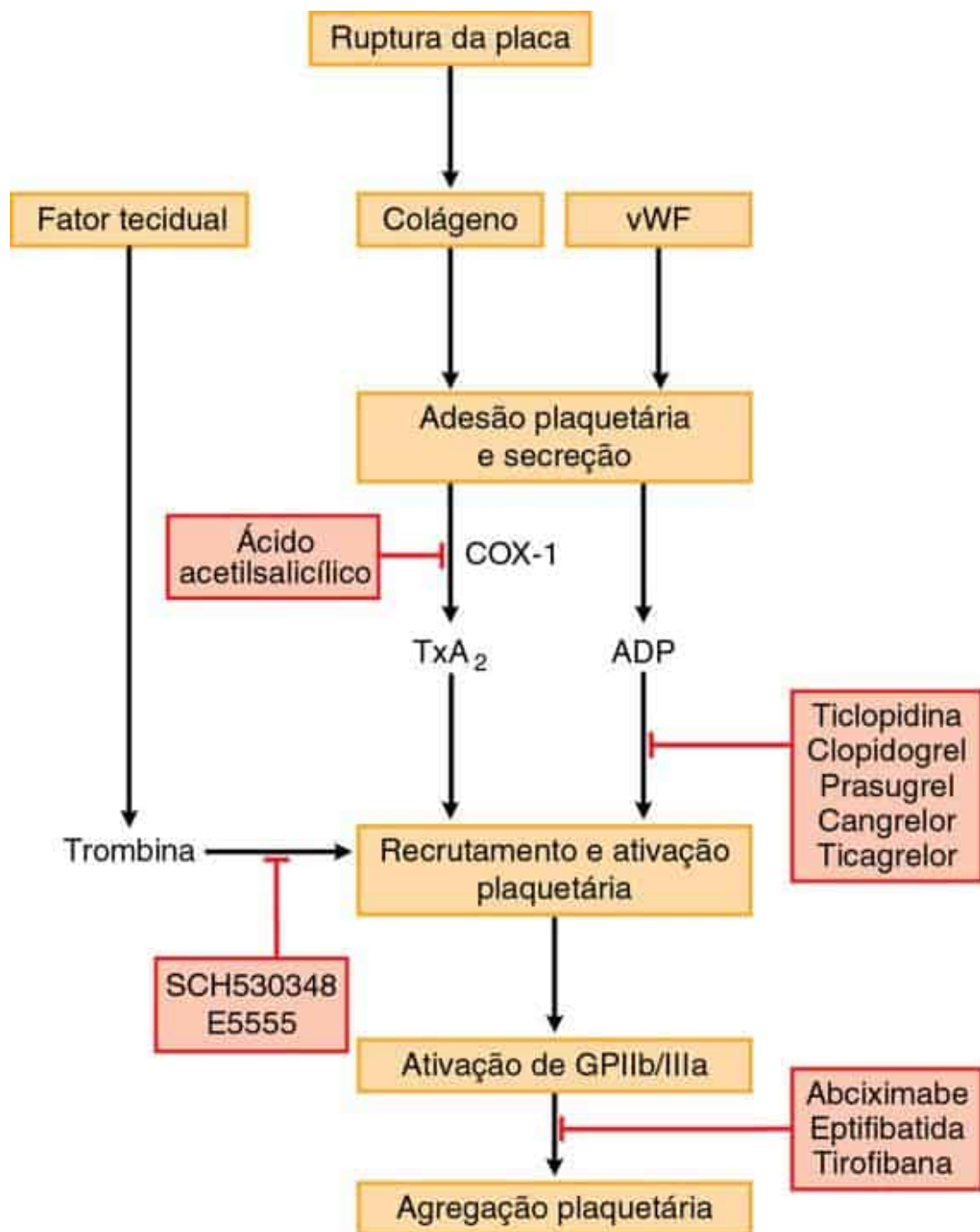


Figura 30-7 Locais de ação dos fármacos antiplaquetários. O ácido acetilsalicílico inibe a síntese do tromboxano A₂ (TxA₂) ao acetilar de forma irreversível a cicloxigenase-1 (COX-1). A liberação reduzida de TxA₂ atenua a ativação e o recrutamento de plaquetas para o local da lesão vascular. A ticlopidina, clopidogrel e prasugrel bloqueiam de forma irreversível P2Y₁₂, um receptor importante do ADP na superfície das plaquetas; cangrelor e

ticagrelor são inibidores reversíveis do $P2Y_{12}$. Abciximabe, eptifibatida e tirofiban inibem a via final comum da agregação plaquetária ao bloquear o fibrinogênio e o fator de von Willebrand (vWF) de se ligarem à glicoproteína (GP) IIb/IIIa ativada. SCH530348 e E5555 inibem a ativação plaquetária mediada pela trombina ao atuarem sobre o receptor ativado por protease (PAR-1), o principal receptor de trombina nas plaquetas.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. Nas plaquetas, o principal produto da cicloxigenase é o TxA_2 , um indutor lábil da agregação plaquetária e um potente vasoconstritor. O ácido acetilsalicílico bloqueia a produção de TxA_2 por meio da acetilação de um resíduo de serina, próximo ao local ativo da cicloxigenase-1 plaquetária (COX-1). Como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, a ação do ácido acetilsalicílico sobre a COX-1 plaquetária é permanente, persistindo durante toda a vida da plaqueta (7-10 dias). Assim, o uso de doses repetidas de ácido acetilsalicílico provoca um efeito cumulativo sobre a função plaquetária.

Obtém-se uma inativação completa da COX-1 plaquetária com uma dose diária de 75 mg ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico possui eficácia máxima como agente antitrombótico em doses muito mais baixas do que as necessárias para outras ações do fármaco. Vários estudos clínicos indicam que o ácido acetilsalicílico, quando utilizado como agente antitrombótico, possui eficácia máxima em doses de 50 a 320 mg/dia. O uso de doses mais altas não aumenta a eficácia do fármaco; além disso, são potencialmente menos eficazes, devido à inibição da produção de prostaciclina, que pode ser preservada, em grande parte, pelo uso de doses menores. A administração de doses mais altas também aumenta a toxicidade, particularmente o sangramento. Outros AINEs, que são inibidores reversíveis da COX-1, não demonstraram ter eficácia antitrombótica e, com efeito, podem até mesmo interferir nos esquemas de ácido acetilsalicílico em baixa dose ([Capítulos 33 e 34](#)).

DIPIRIDAMOL. O dipiridamol interfere na função plaquetária ao aumentar a concentração celular de AMP cíclico.

Este efeito é mediado pela inibição das fosfodiesterases nucleotídeas cíclicas e/ou pelo bloqueio da captação de adenosina, que atua nos

receptores A_2 ao estimular a adenilato-ciclase plaquetária e, consequentemente, o AMP cíclico celular. O dipiridamol é um vasodilatador que, em combinação com a varfarina, inibe a embolização a partir de próteses de valvas cardíacas.

TICLOPIDINA. A ticlopidina é um pró-fármaco tienopiridínico que inibe o receptor $P2Y_{12}$.

As plaquetas contêm dois receptores purinérgicos, $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$; ambos são GPCR para o ADP. O receptor $P2Y_1$ plaquetário ativado pelo ADP é acoplado à via G_q -PLC- IP_3 - Ca^{2+} e induz uma alteração na morfologia das plaquetas e agregação plaquetária. O receptor $P2Y_{12}$ está acoplado à G_i e, quando ativado pelo ADP, inibe a adenilato-ciclase, resultando em níveis mais baixos de AMP cíclico e, portanto, em menor inibição da ativação plaquetária dependente do AMP cíclico. Ambos os receptores devem ser estimulados para resultar em ativação plaquetária.

A ticlopidina é convertida ao metabólito tiol ativo por uma CYP hepática. Ela é rapidamente absorvida e possui alta biodisponibilidade. Inibe permanentemente o receptor $P2Y_{12}$ ao formar uma ponte dissulfeto entre o tiol no fármaco e um resíduo de cisteína livre na região extracelular do receptor, exercendo, assim, um efeito prolongado, mesmo que o fármaco livre tenha meia-vida curta. A inibição máxima da agregação plaquetária só é observada em 8 a 11 dias após o início da terapia. A dose comum é 250 mg, 2 vezes/dia. As “doses de ataque” de 500 mg são administradas em alguns casos para obter um início mais rápido de ação. A inibição da agregação plaquetária persiste por alguns dias após a interrupção do fármaco.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. O mais grave é a neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\mu L$), que foi observada em 2,4% dos pacientes com acidente vascular encefálico aos quais o fármaco foi administrado durante estudos clínicos de pré-comercialização. Foi constatada a ocorrência de agranulocitose fatal com trombocitopenia nos primeiros três meses de terapia; por esse motivo, contagens hematológicas frequentes devem ser feitas durante os primeiros meses de terapia, com interrupção imediata do

tratamento se houver declínio das contagens celulares. As contagens de plaquetas também devem ser monitoradas, devido ao relato de casos de trombocitopenia. Casos raros de púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (PTT-SHU) foram associados ao uso da ticlopidina, com incidência elevada (1 em 1.600-4.800) quando o fármaco foi administrado após *stenting* cardíaco e elevada taxa de mortalidade associada a esses casos. Foi relatada a remissão da PTT-SHU quando o fármaco foi interrompido.

Usos terapêuticos. Como a ticlopidina está associada a discrasias sanguíneas potencialmente fatais e a uma taxa relativamente alta de PTT, ela vem sendo substituída pelo clopidogrel.

CLOPIDOGREL. O clopidogrel está estreitamente relacionado com a ticlopidina. Ele também é um inibidor irreversível dos receptores plaquetários P2Y₁₂, mas é mais potente e tem um perfil de toxicidade ligeiramente mais favorável do que a ticlopidina, com raros casos de trombocitopenia e leucopenia.

O clopidogrel é um pró-fármaco com início de ação lento. A dose habitual é de 75 mg/dia, com ou sem dose de ataque inicial de 300 ou 600 mg. O fármaco é, de alguma forma, melhor que o ácido acetilsalicílico na prevenção secundária do acidente vascular encefálico, e a combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico foi superior ao ácido acetilsalicílico isoladamente para prevenção de isquemia recorrente em pacientes com angina instável. A indicação aprovada pelo FDA para uso do clopidogrel consiste na redução da taxa de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e morte em pacientes com infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico recentes, doença arterial periférica estabelecida ou síndrome coronariana aguda.

PRASUGREL. O mais novo membro da classe das tienopiridinas, prasugrel também é um pró-fármaco que requer ativação metabólica. O início da sua ação é mais rápido que o da ticlopidina ou do clopidogrel e ele produz inibição maior e mais previsível da agregação plaquetária induzida pelo ADP.

O prasugrel é rápido e completamente absorvido no intestino. Praticamente todo prasugrel absorvido sofre ativação, por comparação,

apenas 15% do clopidogrel absorvido sofre ativação metabólica. Como os metabólitos ativos do prasugrel e outras tienopiridinas se ligam de forma irreversível ao receptor $P2Y_{12}$, esses fármacos possuem um efeito prolongado após a interrupção. Isso pode ser um problema se os pacientes precisarem de uma cirurgia urgente.

O prasugrel foi comparado ao clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas à espera da intervenção coronariana. A incidência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico foi muito menor com prasugrel do que com clopidogrel, refletindo principalmente uma redução na incidência de infarto do miocárdio não fatal. A incidência de trombose no *stent* também era menor com prasugrel do que com clopidogrel. Entretanto, essas vantagens eram à custa de taxas significativamente altas de sangramento fatal ou risco de morte. Como os pacientes com história de acidente vascular encefálico anterior ou ataque isquêmico temporário possuem maior risco de sangramento, o fármaco é contraindicado para os pacientes com história de doença cerebrovascular. Deve-se ter cuidado se o prasugrel for usado em pacientes com menos de 60 kg ou com comprometimento renal. Após uma dose de ataque de 60 mg, é administrada uma dose de 10 mg, 1 vez /dia, de prasugrel. Os pacientes com mais de 75 anos ou com menos de 60 kg podem responder melhor a uma dose diária de 5 mg de prasugrel.

INIBIDORES DA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa. A glicoproteína IIb/IIIa é uma integrina da superfície plaquetária que é designada como $\alpha_{IIb}\beta_3$ pela nomenclatura das integrinas. Esta glicoproteína dimérica sofre uma transformação conformacional quando as plaquetas são ativadas para que sirva como receptor para o fibrinogênio e do fator de von Willebrand, que fixa as plaquetas a superfícies estranhas e entre si, mediando, assim, a agregação plaquetária. A inibição da ligação a esse receptor bloqueia a agregação plaquetária induzida por qualquer agonista. Dessa forma, os inibidores desse receptor são potentes agentes antiplaquetários, que atuam por meio de um mecanismo distinto daquele do ácido acetilsalicílico ou dos inibidores plaquetários derivados da tienopiridina. Na atualidade, três agentes estão aprovados para uso, e suas características estão destacadas no Quadro 30-4.

QUADRO 30-4

Características dos antagonistas GPIIb/IIIa

CARACTERÍSTICA	ABCIXIMABE	EPTIFIBATIDA	TIROFIBANA
Descrição	Fragmento Fab de anticorpo monoclonal humanizado de camundongo	Heptapeptídeo contendo KGD-cíclico	Molécula não peptídica semelhante a RGD
Específico para GPIIb/IIIa	Não	Sim	Sim
Meia-vida plasmática	Curta (min)	Longa (2,5 h)	Longa (2 h)
Meia-vida de ligação a plaquetas	Longa (dias)	Curta (s)	Curta (s)
Depuração renal	Não	Sim	Sim

KGD, Lisina-Glicina-Aspartato; RGD, Arginina-Glicina-Aspartato.

ABCIXIMABE. O abciximabe é o fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado, dirigido contra o receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$. Liga-se também ao receptor de vitronectina nas plaquetas, nas células endoteliais vasculares e nas células musculares lisas.

O anticorpo é administrado a pacientes submetidos à angioplastia percutânea para trombozes coronarianas, e, quando utilizado em associação com ácido acetilsalicílico e heparina, demonstrou que previne a reestenose, o infarto do miocárdio recorrente e a morte. O anticorpo não ligado é depurado da circulação com meia-vida de cerca de 30 minutos, porém o anticorpo permanece ligado ao receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ e inibe a agregação plaquetária medida *in vitro* durante 18 a 24 horas após a interrupção da infusão. É administrado em injeção intravenosa de 0,25 mg/kg seguida de 0,125 μ g/kg/minutos, durante 12 horas ou mais.

Efeitos adversos. O principal efeito colateral do abciximabe é o sangramento, e as contraindicações para o seu uso assemelham-se àquelas dos agentes fibrinolíticos relacionadas no Quadro 30-3. A frequência de hemorragia significativa nos estudos clínicos conduzidos varia de 1 a 10%, dependendo da intensidade da anticoagulação com heparina. Em cerca de 2% dos

pacientes, ocorre trombocitopenia com uma contagem de plaquetas inferior a 50.000, que pode ser decorrente do desenvolvimento de neoepítopes induzidos pelo anticorpo ligado. Como a duração da ação é longa, se houver sangramento significativo ou necessidade de cirurgia de emergência, a transfusão de plaquetas pode reverter o defeito de agregação, visto que as concentrações de anticorpo livre caem rapidamente após a interrupção da infusão. O anticorpo foi readministrado em um pequeno número de pacientes, sem qualquer evidência de redução da eficácia ou reações alérgicas. O elevado custo desse anticorpo limita o seu uso.

EPTIFIBATIDA. A eptifibatida é um peptídeo cíclico inibidor do local de ligação do fibrinogênio no $\alpha_{IIb}\beta_3$. É administrado pela via intravenosa e bloqueia a agregação plaquetária.

A eptifibatida é administrada em injeção intravenosa (bolo) de 180 $\mu\text{g/kg}$, seguida de 2 $\mu\text{g/kg/minutos}$, durante um período de até 96 horas. É utilizada no tratamento da síndrome coronariana aguda e para intervenções de angioplastia coronariana (o infarto do miocárdio e a taxa de mortalidade foram reduzidos cerca de 20%). O benefício obtido é ligeiramente menor do que aquele observado com o anticorpo, talvez pelo fato da eptifibatida ser específica para $\alpha_{IIb}\beta_3$ e não reagir com o receptor de vitronectina. A agregação plaquetária é restaurada 6 a 12 horas após a interrupção da infusão. Em geral, a eptifibatida é administrada em associação com o ácido acetilsalicílico e a heparina.

Efeitos adversos. O principal efeito colateral é o sangramento, como no caso do abciximabe. A frequência de sangramento significativo em estudos clínicos foi de cerca de 10%, em comparação com aproximadamente 9% no grupo que recebeu placebo, incluindo heparina. Foi observada a ocorrência de trombocitopenia em 0,5 a 1% dos pacientes.

TIROFIBANA. A tirofibana é um inibidor molecular pequeno não peptídico de $\alpha_{IIb}\beta_3$ que parece ter um mecanismo de ação semelhante ao da eptifibatida.

A tirofibana tem curta duração de ação e mostra-se eficaz no infarto do miocárdio sem onda Q e na angina instável. As reduções na taxa de mortalidade e no infarto do miocárdio foram de aproximadamente 20% em comparação com o placebo. Os efeitos colaterais também são semelhantes

aos da eptifibatida. O agente é específico para $\alpha_{IIb}\beta_3$ e não reage com o receptor de vitronectina. A metanálise dos estudos clínicos com inibidores da $\alpha_{IIb}\beta_3$ sugere que o seu valor é limitado na terapia antiplaquetária após infarto agudo do miocárdio. A tirofibana é administrada por via intravenosa, em uma taxa inicial de 0,4 $\mu\text{g/kg/minutos}$, durante 30 minutos, e, a seguir, mantida em 0,1 $\mu\text{g/kg/minutos}$, durante 12 a 24 horas, após angioplastia ou aterectomia. É utilizada em associação à heparina.

NOVOS AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

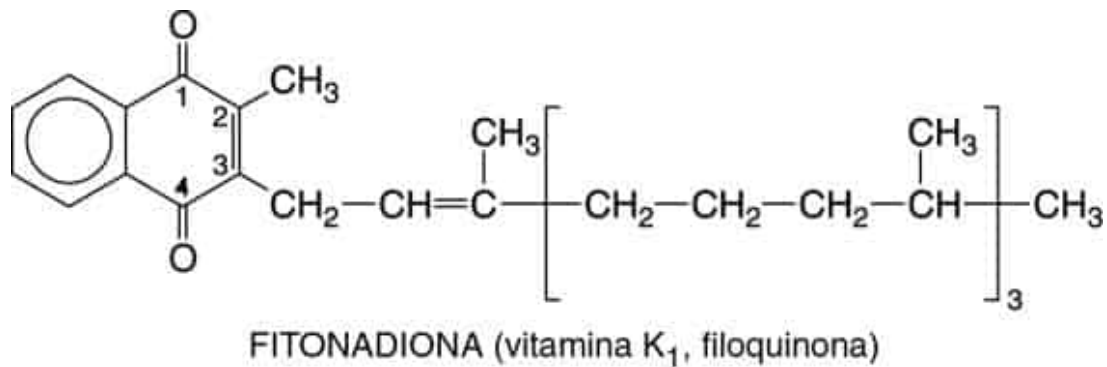
TICAGRELOR. O ticagrelor é um inibidor reversível do P2Y_{12} ativo pela via oral. O fármaco é administrado 2 vezes/dia e não tem apenas início e término de ação mais rápidos que o clopidogrel, mas também produz inibição maior e mais previsível da agregação plaquetária induzida pelo ADP. Ele está aprovado pelo FDA para a prevenção de eventos trombóticos. O ticagrelor é o primeiro fármaco antiplaquetário a demonstrar uma redução na morte cardiovascular comparado ao clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Novos agentes em estágios avançados de desenvolvimento incluem cangrelor, antagonistas de ação direta, reversíveis da P2Y_{12} e SCH530348 e E5555, inibidores, ativos por via oral, do receptor-1 ativado da protease (PAR-1), o principal receptor da trombina nas plaquetas.

O PAPEL DA VITAMINA K

As plantas verdes constituem uma fonte nutricional de vitamina K para os seres humanos, nos quais atua como cofator essencial para a γ -carboxilação de múltiplos resíduos de glutamato de vários fatores de coagulação e proteínas anticoagulantes. A formação de resíduos de Gla, que depende da vitamina K, permite as interações apropriadas dos fatores da coagulação, do Ca^{2+} e dos fosfolípidos de membrana e proteínas moduladoras (Figuras 30-1, 30-2 e 30-3). Os antagonistas da vitamina K (derivados cumarínicos) bloqueiam a formação de Gla (γ -carboxiglutamato) e, portanto, inibem a coagulação; a vitamina K_1 em excesso pode reverter os efeitos desses anticoagulantes orais.

A atividade da vitamina K está associada a pelo menos duas substâncias naturais distintas, denominadas vitamina K₁ e vitamina K₂. A vitamina K₁ ou *fitonadiona* (também denominado *filoquinona*,) é a 2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona; é encontrada em plantas e constitui a única vitamina K natural disponível para uso terapêutico. A vitamina K₂ consiste, na realidade, em uma série de compostos (as *menaquinonas*), em que a cadeia lateral fitil da filoquinona é substituída por uma cadeia lateral constituída de 2 a 13 unidades prenil. Ocorre síntese considerável de menaquinonas nas bactérias gram-positivas; na verdade, a flora intestinal é responsável pela síntese da grande quantidade de vitamina K contida nas fezes humanas e de animais. A menadiona é pelo menos tão ativa quanto a fitonadiona em uma base molar.



FUNÇÕES FISIOLÓGICAS E AÇÕES FARMACOLÓGICAS. A fitonadiona e as menaquinonas promovem a biossíntese de

- as formas Gla dos fatores II (protrombina), VII, IX e X;
- proteínas anticoagulantes C e S, proteína Z (um cofator do inibidor do fator Xa);
- a proteína Gla do osso, osteocalcina;
- a proteína Gla da matriz;
- a proteína específica de parada do crescimento 6 (Gas6);
- e quatro monospans transmembrana de função desconhecida.

A Figura 30-6 fornece um resumo do acoplamento do ciclo da vitamina K com a carboxilação do glutamato. A γ -glutamatil carboxilase e a epóxido redutase são proteínas de membrana integrais do retículo endoplasmático, que parecem atuar como sistema de múltiplos componentes. Quanto às proteínas que afetam a coagulação sanguínea, essas reações ocorrem no

fígado, porém a γ -carboxilação do glutamato também ocorre nos pulmões, no osso e em outros tipos de células. Duas mutações naturais na γ -glutamatil carboxilase provocam distúrbios de sangramento.

NECESSIDADES HUMANAS. Em pacientes com deficiência de vitamina K em consequência de dieta causadora de inanição e antibioticoterapia durante 3 a 4 semanas, a necessidade diária mínima é estimada em 0,03 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal e pode atingir 1 $\mu\text{g/kg}$, que é aproximadamente a quantidade recomendada para adultos (70 $\mu\text{g/dia}$).

SINTOMAS DE DEFICIÊNCIA. A principal manifestação clínica da deficiência de vitamina K é a tendência aumentada ao sangramento. É comum a ocorrência de equimoses, epistaxe, hematúria, sangramento gastrointestinal e hemorragia pós-operatória; pode ocorrer hemorragia intracraniana. A hemoptise é incomum. A descoberta de uma proteína dependente de vitamina K nos ossos sugere que as anormalidades ósseas fetais associadas à administração de anticoagulantes orais durante o primeiro trimestre de gravidez (“síndrome da varfarina fetal”) podem estar relacionadas com uma deficiência da vitamina. A vitamina K desempenha um papel na manutenção do esqueleto do adulto e na prevenção da osteoporose. A vitamina em baixas concentrações está associada a déficits na densidade mineral óssea e a fraturas; a suplementação com vitamina K aumenta o estado de carboxilação da osteocalcina e também melhora a densidade mineral óssea, porém a relação desses dois efeitos não está bem esclarecida. Nos adultos, a densidade mineral óssea não é modificada pelo uso terapêutico de antagonistas da vitamina K, porém a formação de um novo osso pode ser afetada.

TOXICIDADE. A fitonadiona e as menaquinonas não são tóxicas. Entretanto, a menadiona e seus derivados (formas sintéticas da vitamina K) estão envolvidos no desenvolvimento de anemia hemolítica e icterícia nuclear em recém-nascidos, particularmente em prematuros e não devem ser utilizados como forma terapêutica de vitamina K.

ADME. O mecanismo de absorção intestinal dos compostos com atividade de vitamina K varia de acordo com a sua solubilidade. Na presença de sais biliares, a fitonadiona e as menaquinonas são adequadamente absorvidas

pelo intestino, a fitonadiona é absorvida por um processo saturável e dependente de energia nas porções proximais do intestino delgado; as menaquinonas sofrem absorção por difusão nas porções distais do intestino delgado e no colo. Após absorção, a fitonadiona é incorporada aos quilomícrons, em estreita associação aos triglicerídeos e às lipoproteínas. Os níveis extremamente baixos de fitonadiona em recém-nascidos podem estar relacionados, em parte, às concentrações plasmáticas muito baixas de lipoproteína no nascimento, podendo levar a uma subestimativa das reservas teciduais de vitamina K. Após absorção, a fitonadiona e as menaquinonas concentram-se no fígado, porém a concentração de fitonadiona declina rapidamente. As menaquinonas, que são produzidas na parte inferior do intestino, exibem menos atividade biológica do que a fitonadiona, em função de sua cadeia lateral longa. Ocorre acúmulo de uma quantidade muito pequena de vitamina K em outros tecidos. O armazenamento da vitamina K no corpo é modesto: em circunstâncias nas quais a falta de bile interfere na absorção de vitamina K, verifica-se o desenvolvimento lento de hipoprotrombinemia no decorrer de um período de várias semanas.

USOS TERAPÊUTICOS. A vitamina K é utilizada terapeuticamente para corrigir a tendência ao sangramento ou à hemorragia associadas à sua deficiência. A deficiência de vitamina K pode resultar de ingestão, absorção ou utilização inadequadas da vitamina, ou da ação de um antagonista da vitamina K.

A fitonadiona está disponível em comprimidos e em uma dispersão com polissorbato tamponado e propilenoglicol ou derivados de ácidos graxos polioxietilados e glicose. A dispersão com polissorbato e propilenoglicol é administrada apenas por via intramuscular. A dispersão com derivados de ácidos graxos pode ser administrada por qualquer via; entretanto, prefere-se a via oral ou a injeção subcutânea, visto que sua administração intravenosa foi seguida de reações graves semelhantes à anafilaxia.

Ingestão inadequada. Depois da lactância, a hipoprotrombinemia causada por deficiência dietética de vitamina K é extremamente rara. A vitamina é encontrada em muitos alimentos e também é sintetizada pelas bactérias intestinais. Em certas ocasiões, o uso de antibiótico de amplo espectro pode, por si só, produzir hipoprotrombinemia, que responde prontamente a

pequenas doses de vitamina K e ao restabelecimento da flora intestinal normal. Pode ocorrer hipoprotrombinemia em pacientes submetidos à alimentação intravenosa prolongada. Recomenda-se a administração de 1 mg/semana de fitonadiona (o equivalente a cerca de 150 µg/dia) a pacientes com nutrição parenteral total.

HIPOPROTROMBINEMIA DO RECÉM-NASCIDO

Os recém-nascidos sadios apresentam concentrações plasmáticas diminuídas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K durante alguns dias após o nascimento, que corresponde ao tempo necessário para obter um suprimento dietético adequado da vitamina e estabelecer uma flora intestinal normal. A medida da protrombina não γ -carboxilada sugere a ocorrência de deficiência de vitamina K em cerca de 3% dos nascidos vivos.

A doença hemorrágica do recém-nascido tem sido associada à amamentação no seio materno; o leite humano possui baixas concentrações de vitamina K. Além disso, a flora intestinal de lactentes alimentados com leite materno pode carecer de microrganismos que sintetizam a vitamina. As fórmulas lácteas comerciais para lactentes são suplementadas com vitamina K.

No neonato com doença hemorrágica do recém-nascido, a administração de vitamina K eleva as concentrações desses fatores de coagulação para os valores normais do recém-nascido e controla a tendência ao sangramento em cerca de 6 horas. A administração rotineira de 1 mg de fitonadiona por via intramuscular ao nascimento é exigida por lei nos EUA. Pode ser necessário aumentar ou repetir essa dose se a mãe tiver recebido terapia com anticoagulantes ou anticonvulsivantes, ou caso o lactente desenvolva alguma tendência hemorrágica. Alternativamente, alguns médicos tratam as mães em uso de anticonvulsivantes com vitamina K por via oral antes do parto (20 mg/dia, durante duas semanas).

Absorção inadequada. A vitamina K é pouco absorvida na ausência de bile. Dessa forma, a hipoprotrombinemia pode estar associada à obstrução biliar intra-hepática ou extra-hepática ou a um defeito grave na absorção intestinal de gordura de outras causas.

OBSTRUÇÃO OU FÍSTULA BILIAR

O sangramento que acompanha a icterícia obstrutiva ou a fístula biliar responde prontamente à administração de vitamina K. A fitonadiona oral administrada com sais biliares é segura e eficaz e deve ser utilizada no tratamento do paciente icterico, tanto no pré quanto no pós-operatório. Na ausência de doença hepatocelular significativa, a atividade da protrombina do sangue normaliza-se rapidamente. Se a administração oral não for possível, deve-se utilizar uma preparação parenteral. A dose habitual é de 10 mg/dia de vitamina K.

SÍNDROMES DE MÁ ABSORÇÃO

Entre os distúrbios que resultam em absorção inadequada de vitamina K pelo trato intestinal, destacam-se: a fibrose cística, o espru, a doença de Crohn e enterocolite, a colite ulcerativa, a disenteria e a ressecção extensa do intestino. Devido ao uso frequente de fármacos que reduzem acentuadamente a população bacteriana do intestino em muitos desses distúrbios, a disponibilidade da vitamina pode ficar ainda mais reduzida. Para a correção imediata da deficiência, deve-se recorrer à terapia parenteral.

Utilização inadequada. A doença hepatocelular pode ser acompanhada ou seguida de hipoprotrombinemia. A lesão hepatocelular também pode ser secundária a uma obstrução biliar de longa duração. Todavia, se a secreção inadequada de sais biliares estiver contribuindo para a síndrome, pode-se obter algum benefício com a administração parenteral de 10 mg/dia de fitonadiona. Paradoxalmente, a administração de grandes doses de vitamina K ou de seus análogos, na tentativa de corrigir a hipoprotrombinemia associada à hepatite ou cirrose graves, pode, na realidade, resultar em maior depressão da concentração de protrombina.

Hipoprotrombinemia induzida por fármacos e veneno. Os anticoagulantes, como a varfarina e seus congêneres, atuam como antagonistas competitivos da vitamina K e interferem na biossíntese hepática dos fatores de coagulação contendo Gla. O tratamento do sangramento causado por anticoagulantes orais já foi discutido no início deste capítulo. A vitamina K pode ser útil para combater o sangramento e a hipoprotrombinemia que ocorrem após a

mordida da cascavel ou de outras espécies cujo veneno destrói ou inativa a protrombina.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte ***As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman***, 12ª edição.

* N. de R.T. Métodos *point-of-care* podem ser definidos como a análise médica realizada na vizinhança do local de atendimento e assistência ao paciente. Isso aumenta a possibilidade de que o paciente, o médico e a equipe de atendimento recebam os resultados mais rapidamente. Isto significa que as decisões de diagnóstico, terapêutica e realização de novas análises serão realizadas com maior rapidez. Testes *point-of-care* são feitos, muitas vezes, por meio do uso de instrumentos transportáveis como *laptops*, *hand helds* e *kits* de teste.

Capítulo 31

Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia

A hiperlipidemia constitui uma causa importante de aterosclerose e de doenças induzidas por ela, como coronariopatia (CP), doença vascular encefálica isquêmica e doença vascular periférica. Essas afecções causam morbidade e mortalidade na maioria dos adultos de meia-idade ou naqueles com idade mais avançada. As dislipidemias, incluindo a hiperlipidemia (hipercolesterolemia) e os baixos níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), constituem as principais causas de aumento do risco aterogênico; tanto os distúrbios genéticos quanto o estilo de vida contribuem para as dislipidemias observadas em países do mundo todo.

As classes de fármacos que modificam os níveis de colesterol incluem:

- Inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase — as estatinas;
- Resinas de ligação aos ácidos biliares;
- Ácido nicotínico (*niacina*);
- Derivados do ácido fibríco;
- Inibidor de absorção do colesterol — *ezetimiba*.

Esses fármacos são benéficos em pacientes com todo o espectro de níveis de colesterol, primariamente ao reduzir os níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). Os esquemas farmacológicos que reduzem os níveis de LDL-C moderadamente (30 a 40%) podem reduzir eventos de CP fatais e não fatais e AVE em até 30 a 40%. Em pacientes com baixos níveis de HDL-C e níveis médios de LDL-C, a terapia farmacológica apropriada reduz os eventos finais da CP em 20 a 35%. Como 66% dos pacientes com CP nos EUA apresentam baixos níveis de HDL-C (< 40 mg/dL em homens, < 50 mg/dL em mulheres), os pacientes com baixos valores de HDL-C devem ser tratados para dislipidemia, mesmo se os níveis de LDL-C desses indivíduos estiverem na faixa normal.

A hipertrigliceridemia grave (i.e., níveis de triglicerídeos > 1.000 mg/dL) exige terapia para evitar a pancreatite. Níveis moderadamente elevados de triglicerídeos (150-400 mg/dL) também são preocupantes, visto que ocorrem frequentemente como parte da síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, obesidade, hipertensão, baixos níveis de HDL-C, um estado pró-coagulante e risco consideravelmente elevado de DCV. A dislipidemia aterogênica em pacientes com a síndrome metabólica também se caracteriza por LDL com depleção de lipídeo (algumas vezes designadas como “LDL densas e pequenas”). A síndrome metabólica acomete cerca de 25% dos adultos, e é comum em pacientes com DCV; por conseguinte, a identificação de hipertrigliceridemia moderada em um paciente, mesmo se o nível de colesterol total estiver normal, deve levar a uma avaliação para identificar pacientes insulino-resistentes com esse distúrbio.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

As lipoproteínas são conjuntos macromoleculares que contêm lipídeos e proteínas. Os componentes lipídicos incluem o colesterol livre e esterificado, triglicerídeos e fosfolipídeos. Os componentes proteicos, conhecidos como *apolipoproteínas* ou *apoproteínas*, proporcionam a estabilidade estrutural das lipoproteínas e também podem atuar como ligantes nas interações lipoproteína-receptor ou como cofatores nos processos enzimáticos que regulam o metabolismo das lipoproteínas. As principais classes de lipoproteínas e suas propriedades são resumidas no Quadro 31-1. As apoproteínas têm papéis bem definidos no metabolismo de lipoproteína plasmática (Quadro 31-2).

QUADRO 31-1

Características das lipoproteínas plasmáticas

CLASSE DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDADE (g/mL)	PRINCIPAL CONSTITUINTE LIPÍDICO	RELAÇÃO TG:COL	APOPROTEÍNAS SIGNIFICATIVAS	LOCAL DE SÍNTESE	MECANISMO(S) DE CATABOLISMO
Quilomícrons e remanescentes	<1,006	Triglicerídeos e colesterol dietéticos	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestino	Hidrólise dos triglicerídeos pela LPL, captação de remanescente pelo fígado mediada pela apoE
VLDL	<1,006	Triglicerídeos hepáticos ou “endógenos”	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Fígado	Hidrólise dos triglicerídeos pela LPL
IDL	1,006-1,019	Ésteres de colesterol e triglicerídeos “endógenos”	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Produto do catabolismo das VLDL	Conversão de 50% em LDL, mediada pela HL; 50% da captação pelo fígado mediada pela apoE
LDL	1,019-1,063	Ésteres de colesterol	NS	B-100	Produto do catabolismo das VLDL	Captação mediada pela apoB-100 pelo receptor de LDL (cerca de 75% no fígado)
HDL	1,063-1,21	Fosfolípidos, ésteres de colesterol	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, fígado, plasma	Complexo: transferência de éster de colesterol para VLDL e LDL; captação de HDL colesterol pelos hepatócitos
Lp(a)	1,05-1,09	Ésteres de colesterol	NS	B-100, apo(a)	Fígado	Desconhecido

Apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidade; IDL, lipoproteínas de densidade intermediária; Lp(a), lipoproteína(a); LDL, lipoproteínas de baixa densidade; NS, não significativa (os triglicerídeos são menos de 5% das LDL e HDL); VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa; LPL, lipoproteína lipase.

QUADRO 31-2

Apolipoproteínas

APOLIPOPROTEÍNA (MW em kDa)	CONCENTRAÇÃO MÉDIA (mg/dL)	LOCAL DE SÍNTESE	FUNÇÕES
ApoA-I (~29)	130	Fígado, intestino	Estrutural nas HDL; cofator da LCAT; ligante do receptor de ABCA1; transporte reverso do colesterol
ApoA-II (~17)	40	Fígado	Forma o complexo –S–S– com a apoE-2 e E-3, que inibe a ligação de E-2 e E-3 aos receptores de lipoproteína
ApoA-V (~40)	<1	Fígado	Modula a incorporação de triglicerídeos nas VLDL hepáticas; ativa a LPL
ApoB-100 (~513)	85	Fígado	Proteína estrutural das VLDL, IDL, LDL; ligante de receptor de LDL

ApoB-48 (~241)	Oscila de acordo com a ingestão de gordura na dieta	Intestino	Proteína estrutural dos quilomícrons
ApoC-I (~6,6)	6	Fígado	Ativador da LCAT. Modula a ligação dos remanescentes ao receptor
ApoC-II (~8,9)	3	Fígado	Cofator da lipoproteína lipase
ApoC-III (8,8)	12	Fígado	Modula a ligação de remanescentes ao receptor
ApoE (34)	5	Fígado, cérebro, pele, gônadas, baço	Ligante do receptor de LDL e receptores de ligação dos remanescentes; transporte reverso do colesterol (HDL com apoE)
Apo(a) (Variável)	Variável (sob controle genético)	Fígado	Modulador da fibrinólise

Apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidade; IDL, lipoproteínas de densidade intermediária; LCAT, lecitina: colesterol aciltransferase; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.

Em todas as lipoproteínas esféricas, os lipídeos mais insolúveis em água (ésteres de colesterol e triglicerídeos) são componentes centrais, enquanto os componentes hidrossolúveis mais polares (apoproteínas, fosfolipídeos e colesterol não esterificado) localizam-se na superfície. Com exceção da apo(a), as regiões de ligação de lipídeos de todas as apoproteínas contêm hélices anfipáticas, que interagem com os lipídeos hidrofílicos polares (como os fosfolipídeos de superfície) e com o ambiente plasmático aquoso no qual circulam as lipoproteínas. As diferenças nas regiões de não ligação a lipídeos determinam as especificidades funcionais das apolipoproteínas.

A Figura 31-1 resume as vias envolvidas na captação e no transporte de gordura e colesterol da dieta, vias que envolvem as estruturas da lipoproteína descritas adiante.

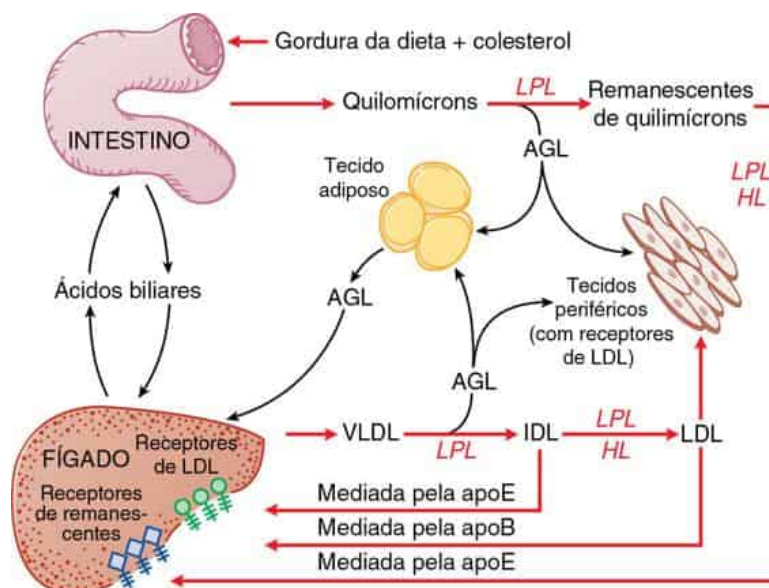


Figura 31-1 Principais vias envolvidas no metabolismo dos quilomícrons sintetizados pelo intestino e das VLDL sintetizadas pelo fígado. Os quilomícrons são convertidos em remanescentes de quilomícrons pela hidrólise de seus triglicerídeos pela LPL. Os remanescentes de quilomícrons sofrem rápida depuração do plasma pelo fígado. “Os receptores de remanescentes” incluem a proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP), receptores de LDL e talvez outros receptores. O ácido graxo livre (AGL) liberado pela LPL é utilizado pelo tecido muscular como fonte de energia ou é captado e armazenado pelo tecido adiposo. HL, lipase

hepática; IDL, lipoproteínas de densidade intermediária; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.

QUILOMÍCRONS. Os quilomícrons são sintetizados a partir dos ácidos graxos dos triglicerídeos e colesterol da dieta, absorvidos do intestino delgado pelas células epiteliais. Os quilomícrons, que são as maiores lipoproteínas plasmáticas e com menor densidade. Nos indivíduos normolipidêmicos, os quilomícrons estão presentes no plasma durante 3 a 6 horas após uma refeição que contém gordura para ser ingerida. A absorção intestinal de colesterol é mediada pela proteína semelhante a Niemann-Pick C1-1 (NPC1L1), que parece ser o alvo do *ezetimiba*, um inibidor da absorção do colesterol.

Após sua síntese no retículo endoplasmático, os triglicerídeos são transferidos pela *proteína microssômica de transferência de triglicerídeos* (MTP) para o local onde apoB-48 recentemente sintetizado está disponível, formando quilomícrons. A apoB-48, sintetizada apenas pelas células epiteliais intestinais, é exclusiva dos quilomícrons e funciona principalmente como componente estrutural dos quilomícrons. O colesterol da dieta é esterificado pela isoenzima tipo 2 da acil coenzima A: colesterol aciltransferase (ACAT-2). ACAT-2 é encontrada no intestino e no fígado, onde o colesterol celular livre é esterificado antes de as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade [VLDL]) serem montadas.

Após penetrarem na circulação por meio do ducto torácico, os quilomícrons são inicialmente metabolizados na superfície luminal capilar dos tecidos que sintetizam a *lipoproteína lipase* (LPL), (Figura 31-1), incluindo tecido adiposo, os músculos esquelético e cardíaco, e o tecido mamário de mulheres durante a lactação. Os ácidos graxos livres resultantes são captados e utilizados pelos tecidos adjacentes. A interação dos quilomícrons e da LPL requer apoC-II como cofator.

REMANESCENTES DE QUILOMÍCRONS. Após remoção de grande parte dos triglicerídeos dietéticos mediada pela LPL, os *remanescentes de quilomícrons*, que ainda contêm todo o colesterol dietético, desprendem-se da superfície capilar e em poucos minutos são removidos da circulação pelo fígado (Figura 31-1). Em primeiro lugar, os remanescentes são sequestrados pela interação da apoE com proteoglicanos de sulfato de heparana na superfície dos hepatócitos e processados pela *lipase hepática* (HL), reduzindo ainda mais o conteúdo de triglicerídeos remanescentes. A seguir, a apoE medeia a captação dos remanescentes mediante interação com o receptor hepático de LDL ou a *proteína relacionada ao receptor de LDL* (LRP).

Durante a hidrólise inicial dos triglicerídeos de quilomícrons pela LPL, a apoA-I e os fosfolípidos desprendem-se da superfície dos quilomícrons e permanecem no plasma. Esse é um dos mecanismos pelos quais ocorre geração de HDL nascente (precursora). Os remanescentes de quilomícrons não são precursores das LDL; entretanto, o colesterol dietético que chega ao fígado por meio dos remanescentes aumenta os níveis plasmáticos de LDL ao reduzir o catabolismo das LDL mediado pelo receptor de LDL no fígado.

LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE MUITO BAIXA. As VLDL são produzidas no fígado quando a síntese de triglicerídeos é estimulada por um aumento no fluxo de ácidos graxos livres e aumento na nova síntese de ácidos graxos pelo fígado.

A apoB-100, a apoE e as apoC-I, C-II e C-III são sintetizadas constitutivamente pelo fígado e incorporadas nas VLDL (Quadro 35-2). Os triglicerídeos são sintetizados no retículo endoplasmático e, juntamente com outros constituintes lipídicos, são transferidos pela MTP até o local, no retículo endoplasmático, onde a apoB-100 recém-sintetizada está disponível para formar a VLDL nascente (precursora). Pequenas quantidades de apoE e as apoproteínas C são incorporadas em partículas nascentes no fígado antes da secreção; entretanto, a maior parte dessas apoproteínas é adquirida a partir da HDL plasmática após secreção das VLDL pelo fígado.

As mutações da MTP que resultam na incapacidade de transferência dos triglicerídeos para a apoB-100 no fígado ou para a apoB-48 no intestino impedem a produção de VLDL e de quilomícrons e causam o distúrbio genético conhecido como *abetalipoproteinemia*. As VLDL plasmáticas são catabolizadas pela LPL nos leitos capilares, por um processo semelhante ao processamento lipolítico dos quilomícrons (Figura 31-1). Quando a hidrólise dos triglicerídeos está quase completa, os remanescentes de VLDL, habitualmente denominados *IDL*, são liberados do endotélio capilar e penetram novamente na circulação. As VLDL que contêm apoB-100 e as

IDL, cuja meia-vida é de menos de 30 minutos, possuem dois destinos potenciais. Cerca de 40 a 60% são depurados do plasma pelo fígado mediante uma interação via apoB e mediada por apoE com os receptores de LDL e com a LRP. A LPL e a HL convertem o restante das IDL em LDL pela remoção de triglicerídeos adicionais. As apoproteínas C, apoE e apoV redistribuem-se nas HDL.

A apoE desempenha um importante papel no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons, remanescentes de quilomícrons, VLDL e IDL). Cerca de metade da apoE no plasma de indivíduos em jejum está associada a lipoproteínas ricas em triglicerídeos, enquanto a outra metade é um componente das HDL.

LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE. Praticamente todas as partículas de LDL na circulação são derivadas de VLDL. As partículas de LDL possuem meia-vida de 1,5 a 2 dias. Em indivíduos sem hipertrigliceridemia, cerca de 66% do colesterol plasmático encontra-se nas LDL. A depuração plasmática das partículas de LDL é mediada primariamente pelos receptores de LDL (ApoB-100 liga LDL ao seu receptor); um pequeno componente é mediado por mecanismos de depuração que não utilizam receptores.

A causa mais comum de hipercolesterolemia autossômica dominante envolve mutações do gene receptor do LDL. A deficiência ou a ausência de receptores de LDL resulta em níveis plasmáticos elevados de LDL e hipercolesterolemia familiar. As LDL tornam-se aterogênicas quando são modificadas por oxidação, uma etapa necessária para a captação de LDL por receptores de depuração dos macrófagos. Esse processo leva à formação de células espumosas nas lesões arteriais. Pelo menos dois receptores de depuração (SR) estão envolvidos (SR-AI/II e CD36). O SR-AI/II parece ter maior expressão na aterogênese precoce, enquanto a expressão de CD36 é maior com a formação de células espumosas durante a progressão da lesão. O fígado expressa um grande complemento de receptores de LDL e remove cerca de 75% de toda a LDL do plasma. Por conseguinte, a manipulação da expressão do gene dos receptores de LDL hepáticos constitui uma das formas mais efetivas de modular os níveis plasmáticos de LDL-C. A tiroxina e o estrogênio aumentam a expressão do gene do receptor de LDL, o que explica seus efeitos de redução de LDL-C. *A modificação dietética mais efetiva (redução no consumo de gordura saturada e colesterol) e o tratamento farmacológico (com estatinas) para a hipercolesterolemia atuam ao aumentar a expressão dos receptores de LDL hepáticos.*

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE. As HDL são lipoproteínas protetoras, que diminuem o risco de CP; por conseguinte, é desejável a presença de níveis elevados de HDL. Esse efeito protetor pode resultar da participação das HDL no transporte reverso do colesterol, o processo pelo qual o colesterol em excesso é adquirido das células e transferido para o fígado para ser excretado. Os efeitos da HDL também incluem supostas atividades anti-inflamatórias, antioxidativas, antiagregadora de plaquetas, anticoagulante e pró-fibrinolíticas. A apoA-I é a principal apoproteína das HDL e sua concentração plasmática constitui um indicador reverso de risco de CP mais poderoso que o nível de HDL-C. A síntese de apoA-I é necessária para a produção normal das HDL.

As mutações no gene da apoA-I que causam deficiência de HDL estão associadas a aterogênese acelerada. Além disso, duas importantes subclasses de partículas de HDL maduras no plasma podem ser diferenciadas pelo seu conteúdo de apoproteínas de HDL principais, a apoA-I e a apoA-II. Evidências epidemiológicas em seres humanos sugerem que apoA II podem ser ateroprotetores.

O transportador de membrana ABCA1 facilita a transferência de colesterol livre das células para as HDL. Após ser adquirido pela HDL pré- β 1, o colesterol livre é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase. O colesterol recém-esterificado e não polar move-se para o centro da partícula, que se torna mais esférica, maior e menos densa com aquisição e esterificação continuada de colesterol. À medida que o conteúdo de éster de colesterol da partícula (agora chamada HDL₂) aumenta, os ésteres de colesterol dessas partículas começam a ser trocados por triglicerídeos derivados de qualquer uma das lipoproteínas contendo triglicerídeos (quilomícrons, VLDL, lipoproteínas remanescentes e LDL). Essa troca, mediada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), é responsável pela remoção de cerca de 66% do colesterol associado às HDL em seres humanos. O colesterol transferido é subsequentemente metabolizado como parte das lipoproteínas para as quais foi transferido.

Os tratamentos que almejam CETP e os transportadores ABC produziram resultados ambíguos em seres humanos. Embora os inibidores de CETP efetivamente reduzam LDL, eles também parecem aumentar paradoxalmente a frequência dos eventos cardiovasculares adversos (angina, revascularização, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte).

O triglicerídeo que é transferido para a HDL₂ é hidrolisado no fígado pela HL, um processo que regenera partículas de HDL₃ esféricas e menores, que recirculam e adquirem colesterol livre adicional dos tecidos que contêm colesterol livre em excesso.

A atividade da HL é regulada e modulada pelos níveis de HDL-C. Os androgênios aumentam a expressão/atividade da HL, que responde pelos níveis de HDL-C mais baixos observados mais em homens que nas mulheres. Os estrogênios reduzem a atividade da HL, porém seu impacto sobre os níveis de HDL-C nas mulheres é consideravelmente menor do que o dos androgênios nos níveis de HDL-C nos homens. A HL parece desempenhar um papel essencial na regulação dos níveis de HDL-C, visto que a atividade da HL encontra-se aumentada em muitos pacientes com baixos níveis de HDL-C.

LIPOPROTEÍNA(a). A lipoproteína(a) [Lp(a)] é constituída por uma partícula de LDL que tem uma segunda apoproteína, apo(a), além da apoB-100. A apo(a) da Lp(a) está estruturalmente relacionada com o plasminogênio e parece ser aterogênica.

HIPERLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE

Os principais fatores de risco convencionais para DCV são elevação do LDL-C, níveis reduzidos de HDL-C, tabagismo, hipertensão, diabetes melito tipo 2, idade avançada e história familiar de eventos prematuros de CP (homens < 55 anos de idade; mulheres < 65 anos) em um parente de primeiro grau (Quadro 31-3). Quando os níveis totais de colesterol estão abaixo de 160 mg/dL, o risco de CP é acentuadamente atenuado, mesmo na presença de fatores de risco adicionais. Esse papel essencial da hipercolesterolemia na aterogênese levou à hipótese quase universalmente aceita da dieta de colesterol para a CP: os níveis plasmáticos elevados de colesterol causam CP; as dietas ricas em gordura saturada (animal) e em colesterol aumentam os níveis de colesterol; e a redução dos níveis de colesterol diminui o risco de CP.

QUADRO 31-3

Fatores de risco para coronariopatia

Idade Homens > 45 anos ou mulheres > 55 anos
História familiar de CP prematura Familiar de primeiro grau (homem com menos de 55 anos ou mulher abaixo dos 65 anos quando ocorre o primeiro evento clínico de CP)
Tabagismo atual Definido como o hábito de fumar nos 30 dias precedentes
Hipertensão Pressão arterial ≥ 140/90 ou uso de medicação anti-hipertensiva, independentemente da pressão arterial
Baixos níveis de HDL-C < 40 mg/dL (considerar < 50 mg/dL como “baixo” para as mulheres)
Obesidade^b Índice de massa corporal > 25 kg/m ² e circunferência da cintura acima de 110 cm (homens) ou 96 cm (mulheres)
Diabetes melito tipo 2

Do The Expert Panel, 2002.

Uma redução moderada do colesterol total e do LDL-C está associada a reduções nos eventos fatais e não fatais de CP, mas não da mortalidade total. Os pacientes beneficiam-se, independentemente do sexo, da idade,

dos níveis basais de lipídeos ou de história pregressa de doença vascular ou diabetes melito tipo 2. O tratamento com estatinas é eficaz na prevenção do primeiro AVE e dos AVE aterotrombóticos subsequentes. Doses moderadas de estatinas que baixam os níveis de LDL-C em cerca de 40% reduzem os eventos cardiovasculares em cerca de um terço. Esquemas mais intensivos que baixam o LDL-C em 45 a 50% reduzem os eventos de DCV em até 50%.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISLIPIDEMIA: DIRETRIZES DO NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP)

A prevenção primária envolve o tratamento dos fatores de risco para evitar a primeira vez de evento de CP. A prevenção secundária destina-se aos pacientes que tiveram um evento anterior de CP e cujos fatores de risco são tratados de maneira mais agressiva. Recentemente, o conceito de prevenção primordial tem sido aplicado para a prevenção de CP. A abordagem é baseada na população para prevenção (e não tratamento) que visa o tabagismo, controle do peso, atividade física, hábitos alimentares saudáveis, níveis de colesterol e glicose, e pressão arterial.

A abordagem baseada no paciente para tratar a dislipidemia é projetada para prevenção primária e secundária e requer uma avaliação de risco, e centra-se na diminuição do LDL-C e colesterol não HDL-C (Quadro 31-4). Antes de iniciar a terapia farmacológica, é preciso excluir as causas secundárias de hiperlipidemia (Quadro 31-5). O tratamento do distúrbio que causa dislipidemia secundária pode evitar a necessidade de tratamento com fármacos hipolipidêmicos. O Quadro 31-6 resume a categoria de risco atual-diretrizes de tratamento baseadas nos níveis de LDL-C.

QUADRO 31-4

Classificação dos níveis plasmáticos de lipídeos (mg/dL)

Colesterol total	
< 200	Desejável
200-239	Limítrofe alto
≥ 240	Alto
HDL-C	
< 40	Baixo (considerar < 50 mg/dL como baixo para as mulheres)
> 60	Alto
LDL-C	
< 70	Ideal para risco muito alto (meta mínima para pacientes com equivalente de CP)
< 100	Ótimo
100-129	Quase ótimo
130-159	Limítrofe alto
160-189	Alto
≥ 190	Muito alto
Triglicerídeos	
< 150	Normal
150-199	Limítrofe alto
200-499	Alto
≥ 500	Muito alto

HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. Do *The Expert Panel*, 2002.

QUADRO 31-5

Causas secundárias da dislipidemia

DISTÚRBIO	PRINCIPAL EFEITO LIPÍDICO
Diabetes melito	Triglicerídeos > colesterol; baixos níveis de HDL-C
Síndrome nefrótica	Triglicerídeos habitualmente > colesterol
Consumo de álcool	Triglicerídeos > colesterol
Uso de contraceptivos	Triglicerídeos > colesterol
Uso de estrogênio	Triglicerídeos > colesterol
Excesso de glicocorticoides	Triglicerídeos > colesterol
Hipotireoidismo	Colesterol > triglicerídeos
Doença hepática obstrutiva	Colesterol > triglicerídeos

HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade.

QUADRO 31-6

Tratamento baseado nos níveis de LDL-C (revisão das diretrizes do NCEP Adult Treatment Panel III de 2004)

CATEGORIA DE RISCO	META PARA OS NÍVEIS DE LDL-C (mg/dL)	META PARA OS NÍVEIS DE NÃO HDL-C (mg/dL)	MUDANÇA TERAPÊUTICA NO ESTILO DE VIDA	LIMIAR PARA TERAPIA FARMACOLÓGICA (mg/dL)
Risco muito elevado CP induzida por aterosclerose mais um dos seguintes: • múltiplos fatores de risco • diabetes melito • fator isolado inadequadamente controlado • síndrome coronariana aguda • síndrome metabólica	< 70 ^a	< 100	Nenhum limiar (iniciar mudança)	Nenhum limiar (iniciar terapia)
Alto risco	< 100 ^a	< 130	Nenhum limiar	Nenhum limiar
CP ou equivalente de CP				
Risco moderadamente elevado	< 130	< 160	Nenhum limiar	≥ 130
2+ fatores de risco	(opcional < 100)			(100-129) ^b
Risco de 10 anos: < 10-20%				
Risco moderado	< 130	< 160	Nenhum limiar	> 160
2+ fatores de risco				
Risco de 10 anos < 10%				
0-1 fator de risco	< 160	< 160	Nenhum limiar	≥ 190 (opcional: 160-189) ^c

Após atingir a meta de LDL-C, pode ser necessária terapia adicional para atingir a meta de não HDL-C.

CP, coronariopatia; equivalente de CP, doença vascular periférica, aneurisma da aorta abdominal, doença sintomática da artéria carótida, risco de CP de 10 anos > 20% ou diabetes melito; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; NCEP, National Cholesterol Education Program.

^aSe o nível de LDL-C antes do tratamento for próximo ou abaixo do valor-alvo de LDL-C, então deve-se prescrever uma dose de estatina suficiente para baixar o nível de LDL-C em 30-40%.

^bOs pacientes nessa categoria incluem aqueles com risco de 10 anos de 10-20% e um dos seguintes itens: idade > 60 anos, três ou mais fatores de risco, fator de risco grave, triglicérides > 200 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL, síndrome metabólica, proteína C-reativa altamente sensível > 3 mg/L e escore de cálcio coronário (ajustado para idade/sexo) > 75^a percentil.

^cOs pacientes incluem aqueles com qualquer fator de risco isolado grave, múltiplos fatores de risco principais, risco de 10 anos > 8%.

QUEM E QUANDO TRATAR?

Os estudos clínicos em grande escala com estatinas forneceram novos dados sobre quais pacientes com dislipidemia devem ser tratados e quando o tratamento deve ser iniciado.

Sexo. Tanto os homens quanto as mulheres beneficiam-se da terapia de redução dos lipídeos. As estatinas são a terapia farmacológica de primeira linha recomendada para reduzir os lipídeos e prevenir eventos de CP em mulheres após a menopausa.

Idade. Idade acima dos 45 anos nos homens e dos 55 anos nas mulheres é considerada um fator de risco para CP. Os estudos clínicos realizados com estatinas mostraram que os pacientes com mais de 65 anos de idade beneficiam-se da terapia tanto quanto pacientes mais jovens. A idade avançada por si só não é motivo para deixar de instituir uma terapia medicamentosa em uma pessoa sadia nos demais aspectos.

Pacientes com doença vascular cerebral. Os níveis plasmáticos de colesterol exibem uma correlação positiva com o risco de acidente vascular encefálico isquêmico e as estatinas reduzem o acidente vascular encefálico e os ataques isquêmicos transitórios em pacientes com e sem CP.

Pacientes com doença vascular periférica. As estatinas são benéficas em pacientes com doença vascular periférica.

Pacientes hipertensos e fumantes. A redução do risco de eventos coronários em experimentos com estatina de pacientes hipertensos assemelha-se àquela de indivíduos sem hipertensão.

Diabetes melito tipo 2. Os pacientes com diabetes melito tipo 2 beneficiam-se significativamente de uma redução agressiva dos lipídeos (ver adiante).

Pacientes após infarto do miocárdio ou com revascularização. Uma vez estabelecido o diagnóstico de CP, é essencial começar a terapia de redução dos lipídeos (diretrizes do NCEP: meta do LDL-C < 70 mg/dL para pacientes em risco muito alto). A terapia com estatina também melhora o desfecho de longo prazo após cirurgia de derivação.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

O diabetes melito constitui um indicador independente de alto risco de CP. O controle da glicose é essencial, mas proporciona apenas um benefício mínimo com relação à prevenção de CP. O tratamento agressivo da dislipidemia diabética com dieta, controle do peso e fármacos é decisivo na redução do risco. A dislipidemia diabética caracteriza-se habitualmente por níveis elevados de triglicérides, baixos níveis de HDL-C e elevação moderada do colesterol total e LDL-C. Os diabéticos sem CP diagnosticada apresentam o mesmo nível de risco que os não diabéticos com CP estabelecida. Por conseguinte, as diretrizes de tratamento da dislipidemia para pacientes diabéticos são iguais àsquelas de pacientes com CP, independentemente de o paciente diabético ter sofrido ou não um evento de CP.

SÍNDROME METABÓLICA

Existe um risco aumentado de CP associado ao estado pré-diabético resistente à insulina, descrito pela expressão “síndrome metabólica”, que consiste em uma constelação de cinco fatores de risco de CP: a obesidade abdominal, hipertensão, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e baixo HDL (Quadro 31-7). O tratamento deve concentrar-se na perda de peso e no aumento da atividade física. Deve-se instituir também um tratamento específico para as anormalidades lipídicas.

QUADRO 31-7
Identificação clínica da síndrome metabólica

FATOR DE RISCO	NÍVEL DE DEFINIÇÃO
Obesidade abdominal	Circunferência da cintura
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL-C	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicose em jejum	> 100 mg/dL

As diretrizes do NCEP de 2001 definem a síndrome metabólica pela presença de três ou mais desses fatores de risco. De *The Expert Panel*, 2002.

TRATAMENTO DA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Verifica-se um aumento do risco de CP na presença de níveis de triglicerídeos superiores a 150 mg/dL. São reconhecidas três categorias de hipertrigliceridemia (Quadro 31-4) e recomenda-se o tratamento com base no grau de elevação. A perda de peso, o aumento do exercício físico e a restrição de álcool são importantes para todos os pacientes com hipertrigliceridemia. Se os triglicerídeos permanecerem acima de 200 mg/dL após ter alcançado a meta do LDL-C (Quadro 31-6), pode-se obter uma redução adicional dos triglicerídeos ao aumentar a dose de estatina ou de niacina. Pode ser necessária a terapia de combinação (estatina mais niacina ou estatina mais fibrato), porém é preciso ter cautela com essas combinações para evitar o desenvolvimento de miopatia (ver adiante).

TRATAMENTO DOS BAIXOS NÍVEIS DE HDL-C

Os baixos níveis de HDL-C constituem o fator de risco mais frequente para CP prematura.

Em pacientes com baixos níveis de HDL-C, a relação colesterol total:HDL-C constitui um indicador particularmente útil de risco de CP. Estudos observacionais sugerem que uma relação favorável superior a 4,5 está associada a aumento do risco (Quadro 31-8). O tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C concentra-se na redução do LDL-C para o nível-alvo, com base no fator de risco do paciente ou no estado da CP (Quadro 31-6) e em uma redução do colesterol VLDL para menos de 30 mg/dL para atingir o alvo para não HDL-C. Os resultados satisfatórios do tratamento consistem em uma relação de colesterol total:HDL-C de 3,5 ou menos.

QUADRO 31-8
Diretrizes baseadas nos níveis de LDL-C e na relação colesterol total:HDL-C para tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C^a

CATEGORIA DE RISCO	METAS			MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA INICIADA PARA			TERAPIA FARMACOLÓGICA INICIADA PARA		
	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C
CP ou equivalente	< 100	e	< 3,5	≥ 100	ou	≥ 3,5	≥ 100	ou	≥ 3,5
2+ fatores de risco	< 130	e	< 4,5	≥ 130	ou	≥ 4,5	≥ 130	ou	≥ 6,0
0-1 fator de risco	< 160	e	< 5,5	≥ 160	ou	≥ 5,5	≥ 160	ou	≥ 7,0

CP, coronariopatia; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TC, colesterol total.

^aUnidades para LDL-C: mg/dL

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA

ESTATINAS

As estatinas são os agentes mais efetivos e mais bem tolerados para o tratamento da dislipidemia. Esses fármacos são inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, que catalisa uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese do colesterol. As estatinas mais potentes (p. ex., atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina) também podem reduzir os níveis de triglicerídeos causados pela elevação dos níveis de VLDL. Algumas estatinas também estão indicadas para elevar os níveis de HDL-C, embora a importância clínica desses efeitos sobre o HDL-C ainda não tenha sido comprovada. A Figura 31-2 mostra uma estrutura de estatina representativa e a reação catalisada por HMG-CoA redutase.

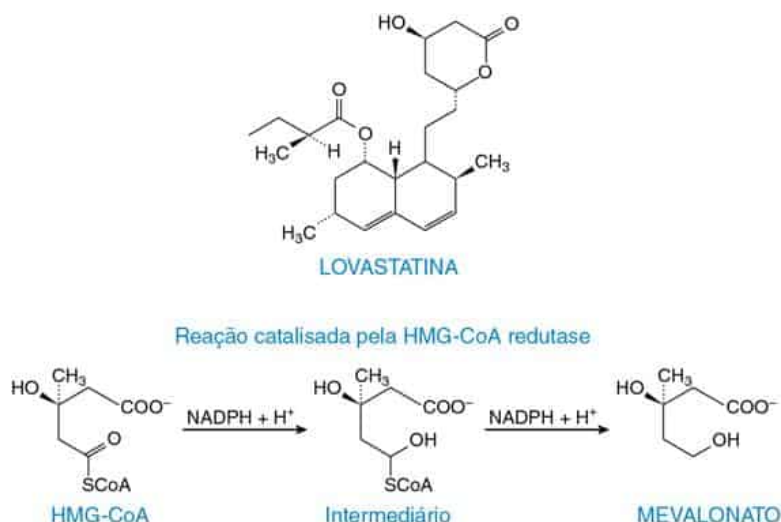


Figura 31-2 Reação de lovastatina e HMG-CoA redutase.

MECANISMO DE AÇÃO

As estatinas exercem seu efeito principal — redução dos níveis de LDL — graças a uma porção semelhante ao ácido mevalônico, que inibe competitivamente a HMG-CoA redutase. Ao reduzir a conversão da HMG-CoA em mevalonato, as estatinas inibem uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese do colesterol. As estatinas afetam os níveis sanguíneos de colesterol ao inibir a síntese hepática de colesterol, resultando em aumento da expressão do gene do receptor de LDL. Alguns estudos sugerem que as estatinas também podem reduzir os níveis de LDL ao aumentar a remoção dos precursores das LDL (VLDL e IDL) e diminuir a produção hepática de VLDL. Acredita-se que a redução na produção hepática de VLDL induzida pelas estatinas seja mediada pela síntese diminuída de colesterol, um componente necessário das VLDL.

EFEITOS TERAPÊUTICOS

Redução dos triglicerídeos pelas estatinas. Os níveis de triglicerídeos maiores que 250 mg/dL são consideravelmente reduzidos pelas estatinas, e a redução percentual obtida assemelha-se à redução percentual dos níveis de LDL-C.

Efeito das estatinas sobre os níveis de HDL-C. A maioria dos estudos de pacientes tratados com estatinas tem excluído sistematicamente os pacientes com baixos níveis de HDL-C. Em estudos de pacientes com níveis elevados de LDL-C e níveis apropriados de HDL-C de acordo com o sexo (40-50 mg/dL para homens; 50-60 mg/dL para mulheres), foi observado um aumento dos níveis de HDL-C de 5 a 10%, independentemente da dose ou da

estatina administrada. Entretanto, em pacientes com níveis reduzidos de HDL-C (< 35 mg/dL), as estatinas podem diferir quanto a seus efeitos sobre os níveis de HDL-C. São necessários mais estudos para verificar se os efeitos das estatinas sobre os níveis de HDL-C em pacientes com baixos níveis de HDL-C são clinicamente significativos.

Efeitos das estatinas sobre os níveis de LDL-C. A análise das relações entre dose e resposta para todas as estatinas mostra que a eficácia da redução dos níveis de LDL-C é log-linear; ocorre redução de LDL de cerca de 6% (a partir dos valores basais) a cada duplicação da dose. Os efeitos máximos sobre os níveis plasmáticos de colesterol são alcançados em 7 a 10 dias. As estatinas mostraram-se efetivas em quase todos os pacientes com níveis elevados de LDL-C. A exceção é observada em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota, que apresentam respostas muito atenuadas às doses habituais de estatinas, visto que ambos os alelos do gene do receptor de LDL codificam receptores de LDL disfuncionais. A terapia com estatinas não diminui os níveis de Lp(a).

Outros efeitos cardioprotetores potenciais além da redução das LDL. Embora as estatinas exerçam claramente seus principais efeitos sobre a CP ao reduzir os níveis de LDL-C e melhorar o perfil lipídico, refletido pelos níveis plasmáticos de colesterol, inúmeros efeitos potencialmente cardioprotetores estão sendo atribuídos a esses fármacos. Entretanto, não se sabe se esses efeitos pleiotrópicos potenciais representam um efeito de ação da classe, diferem entre as estatinas ou são relevantes do ponto de vista biológico ou clínico.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

Após administração oral, a absorção intestinal das estatinas é variável (30-85%). Todas as estatinas, à exceção da sinvastatina e da lovastatina, são administradas na forma de β -hidroxiácido, que é a forma que inibe a HMG-CoA redutase. A sinvastatina e a lovastatina são administradas na forma de lactonas inativas, que devem ser transformadas no fígado em seus respectivos β -hidroxiácidos, a sinvastatina ácida (SVA) e a lovastatina ácida (LVA). Ocorre extensa captação hepática de primeira passagem de todas as estatinas, mediada primariamente pelo transportador de ânions orgânicos OATP1B1 ([Capítulo 5](#)).

Por causa da extensa captação hepática de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica das estatinas e de seus metabólitos hepáticos varia de 5 a 30% da dose administrada. Os metabólitos de todas as estatinas, à exceção da fluvastatina e da pravastatina, exibem alguma atividade inibitória da HMG-CoA redutase. Em condições de equilíbrio dinâmico, podem ser encontradas pequenas quantidades do fármaco original e de seus metabólitos produzidos no fígado na circulação sistêmica. No plasma, mais de 95% das estatinas e seus metabólitos estão ligados às proteínas, com exceção da pravastatina e de seus metabólitos, cuja ligação é de apenas 50%. As concentrações plasmáticas das estatinas atingem um valor máximo em 1 a 4 horas. As meias-vidas dos compostos originais são de 1 a 4 horas, exceto no caso da atorvastatina e da rosuvastatina, que apresentam meias-vidas de cerca de 20 horas e sinvastatina com uma meia-vida de aproximadamente 12 horas. As meias-vidas mais longas da atorvastatina e da rosuvastatina podem contribuir para sua maior eficácia na redução do colesterol. O fígado biotransforma todas as estatinas, e mais de 70% dos metabólitos das estatinas são excretados pelo fígado, com eliminação subsequente nas fezes.

EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Hepatotoxicidade. Apesar da hepatotoxicidade grave ser rara, uma taxa de cerca de um caso por milhão de pessoas/ano de uso foi notificada; é razoável determinar os níveis de alanina aminotransferase (ALT) em condições basais e posteriormente, quando clinicamente indicado.

Miopatia. O principal efeito adverso associado ao uso de estatinas é a miopatia. O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta proporcionalmente com a dose de estatina e as concentrações plasmáticas. Por conseguinte, os fatores que inibem o catabolismo das estatinas estão associados a um aumento do risco de miopatia, incluindo idade avançada (em particular > 80 anos), disfunção hepática ou renal, períodos perioperatórios, doença multissistêmica (particularmente em associação a diabetes melito), pequeno tamanho corporal e hipotireoidismo sem tratamento. O uso concomitante de fármacos que diminuem o catabolismo das estatinas ou interferem na captação hepática está associado a miopatia e rabdomiólise em 50 a 60% de todos os casos. As interações mais comuns das estatinas ocorreram com fibratos, particularmente *gemfibrozila* (38%), *ciclosporina* (4%), *digoxina* (5%), *varfarina* (4%), antibióticos macrolídeos (3%), *mibefradil* (2%), e

antifúngicos azólicos (1%). Outros fármacos que aumentam o risco de miopatia induzida por estatinas incluem a niacina (raramente), inibidores da protease do HIV, a amiodarona e a nefazodona.

A genfibrozila, o fármaco mais comumente associado à miopatia induzida por estatinas, inibe tanto a captação das formas ativas de hidroxiácido das estatinas nos hepatócitos pela OATPB1 e interfere na transformação da maioria das estatinas pelas glicuronidases. A coadministração de genfibrozila quase duplica as concentrações plasmáticas de ácidos hidroxi-estatinas. Quando as estatinas são administradas com niacina, a miopatia é provavelmente causada por um aumento na inibição da síntese de colesterol do músculo esquelético (uma interação farmacodinâmica).

Os fármacos que interferem na oxidação das estatinas são aqueles metabolizados primariamente pela CYP3A4, incluindo determinados antibióticos macrolídeos (p. ex., *eritromicina*), antifúngicos azólicos (p. ex., *itraconazol*), ciclosporina, nefazodona, uma fenilpiperazina antidepressiva, e os inibidores da protease do HIV e amiodarona. Essas interações farmacocinéticas estão associadas a concentrações plasmáticas aumentadas de estatinas e seus metabólitos ativos. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são primariamente metabolizadas pela CYP3A4 e 3A5. A fluvastatina é metabolizada em sua maior parte (50-80%) pela CYP2C9 em metabólitos inativos, porém a CYP3A4 e a CYP2C8 também contribuem para seu metabolismo. Todavia, a pravastatina não é metabolizada em grau apreciável pelo sistema da CYP e é excretada de modo inalterado na urina. Pelo fato de a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina não serem extensamente metabolizadas pela CYP3A4, essas estatinas têm menos tendência a causar miopatia quando utilizadas com um dos fármacos predisponentes. Entretanto, os benefícios da terapia combinada com qualquer estatina devem ser cuidadosamente avaliados com relação ao risco de miopatia.

USOS TERAPÊUTICOS. A síntese hepática de colesterol é máxima entre meia-noite e 2 horas da manhã. Por conseguinte, as estatinas com meias-vidas de 4 horas ou menos (todas, exceto a atorvastatina e a rosuvastatina) devem ser tomadas à noite. Cada estatina tem uma dose inicial baixa recomendada que reduz o LDL-C em 20 a 30% (Quadro 31-9).

QUADRO 31-9

Doses (mg) de estatinas necessárias para reduções no LDL-C

	REDUÇÕES DE LDL-C A PARTIR DE MOMENTO BASAL (%)					
	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
ESTATINA						
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pitavastatina		1	2	4		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20, 40
Sinvastatina	—	10	20	40	80	

A dose inicial recomendada de **lovastatina** é de 20 mg, sendo ligeiramente mais efetiva se tomada com a refeição noturna que ao deitar. A dose de lovastatina pode ser aumentada a cada 3 a 6 semanas, até um máximo de 80 mg/dia. A dose de 80 mg é ligeiramente (2-3%) mais efetiva quando administrada na forma de 40 mg, 2 vezes/dia. A lovastatina, na dose de 20 mg, é comercializada em combinação com 500, 750 ou 1.000 mg de niacina de liberação prolongada. Poucos pacientes são candidatos apropriados a essa combinação de dose fixa (ver seção “Ácido Nicotínico”, posteriormente neste capítulo).

A dose inicial aprovada de **sinvastatina** para a maioria dos pacientes é de 20 mg ao deitar. A dose máxima é de 80 mg. Em pacientes em uso de ciclosporina, fibratos ou niacina, a dose diária não deve ultrapassar 20 mg. A sinvastatina, 20 mg, é comercializada em combinação com 500, 750 ou 1.000 mg de niacina de liberação prolongada.

A terapia com **pravastatina** é iniciada com uma dose de 20 ou 40 mg, que pode ser aumentada para 80 mg. Esse fármaco deve ser tomado ao deitar. Como a pravastatina é um hidroxiácido, os sequestradores de ácidos biliares ligam-se a ela e reduzem sua absorção. A pravastatina também é comercializada em combinação com ácido acetilsalicílico tamponado. A pequena vantagem da combinação desses dois fármacos deve ser avaliada com relação às desvantagens inerentes das combinações de dose fixa.

A dose inicial de **fluvastatina** é de 20 ou 40 mg, com o máximo sendo de 80 mg/dia. À semelhança da pravastatina, a fluvastatina é administrada como hidroxiácido e deve ser tomada ao deitar, várias horas após a ingestão de um sequestrador de ácidos biliares (se a combinação for utilizada).

A **atorvastatina** tem meia-vida longa, o que possibilita sua administração a qualquer momento do dia. A dose inicial é de 10 mg, enquanto a dose máxima é de 80 mg/dia. A atorvastatina é comercializada em combinação com um bloqueador dos canais de Ca^{2+} , o anlodipino, para pacientes com hipertensão ou angina, bem como hipercolesterolemia.

A **rosuvastatina** está disponível em doses que variam de 5 a 40 mg. Apresenta meia-vida de 20 a 30 horas e pode ser tomada a qualquer momento do dia. Se for utilizada a combinação de genfibrozila com rosuvastatina, a dose de rosuvastatina não deve ultrapassar 10 mg.

A **pitavastatina** está disponível em doses de 1, 2 e 4 mg. A genfibrozila reduz a depuração de pitavastatina e eleva as concentrações sanguíneas; conseqüentemente, a genfibrozila deve ser usada com cautela, se usada em combinação com pitavastatina.

A escolha das estatinas deve basear-se na eficácia (redução dos níveis de LDL-C) e no custo. Três fármacos (lovastatina, sinvastatina e pravastatina) foram utilizados com segurança em estudos clínicos. Recomendam-se determinações basais da ALT, com repetição do teste em 3 a 6 meses. Se a ALT estiver normal depois dos primeiros 3 a 6 meses, sua determinação não precisa ser repetida mais de uma vez a cada 6 a 12 meses. As mensurações da CK não são rotineiramente necessárias, a não ser que o paciente também esteja tomando um fármaco que aumenta o risco de miopatia.

Estatinas em combinação com outros fármacos que reduzem os lipídeos. As estatinas, quando combinadas com as resinas sequestradoras de ácidos biliares, *colestiramina* e *colestipol*, causam reduções dos níveis de LDL-C 20 a 30% maiores do que as que podem ser obtidas apenas com as estatinas. Dados preliminares indicam que o *cloridrato de colessevelam* mais uma estatina reduz o LDL-C 8 a 16% mais que as estatinas isoladamente. A niacina também pode aumentar o efeito das estatinas; entretanto, a ocorrência de miopatia aumenta quando são administradas doses de estatina superiores a 25% da dose máxima (p. ex., 20 mg de sinvastatina ou atorvastatina) com niacina. A combinação de um fibrato (*clofibrato*, genfibrozila ou fenofibrato) com uma estatina é particularmente útil em pacientes com hipertrigliceridemia e níveis elevados de LDL-C. Essa combinação aumenta o risco de miopatia, porém costuma ser segura com um fibrato em sua dose máxima usual e uma estatina em uma dose que não deve ultrapassar 25% da dose máxima. A terapia tripla com resinas, niacina e estatinas pode reduzir os níveis de LDL-C em até 70%. Uma combinação fixa de sinvastatina (10, 20, 40 ou 80 mg) e ezetimiba (10 mg) diminuiu até 60% os níveis de LDL-C em 24 semanas.

Uso das estatinas em crianças. Algumas estatinas foram aprovadas para uso em crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigota. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina estão indicadas para crianças a partir de 11 anos de idade. A pravastatina está aprovada para crianças a partir de oito anos.

Gravidez. A segurança das estatinas durante a gravidez não foi estabelecida.

SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

COLESTIRAMINA, COLESTIPOL E COLESEVELAM. Os sequestradores estabelecidos de ácidos biliares colestiramina e colestipol estão entre os fármacos hipolipidêmicos mais antigos e são provavelmente os mais seguros, visto que não são absorvidos pelo intestino. Essas resinas também são recomendadas para pacientes de 11 a 20 anos de idade. Devido à eficiência das estatinas como monoterapia, as resinas são mais frequentemente utilizadas como segundos agentes quando a terapia com estatina não reduz os níveis de LDL-C o suficiente. Quando utilizados com uma estatina, a colestiramina e o colestipol são habitualmente prescritos em doses submáximas. As doses máximas podem reduzir o LDL-C em até 25%, porém estão associadas a efeitos colaterais gastrointestinais inaceitáveis (distensão abdominal e constipação). O colesevelam, um sequestrador de ácido biliar mais recente, reduz os níveis de LDL-C em 18% quando administrado em dose máxima.

MECANISMO DE AÇÃO. Os sequestradores de ácidos biliares exibem cargas altamente positivas e ligam-se a ácidos biliares de carga negativa. Em função de seu grande tamanho, as resinas não são absorvidas e os ácidos biliares ligados são excretados nas fezes. Como mais de 95% dos ácidos biliares são normalmente reabsorvidos, a interrupção desse processo causa depleção do reservatório de ácidos biliares, com consequente aumento na síntese hepática de ácidos biliares. Em consequência, o conteúdo hepático de colesterol declina, estimulando a produção de receptores de LDL, efeito semelhante ao das estatinas. O aumento dos receptores hepáticos de LDL aumenta a depuração das LDL e reduz os níveis de LDL-C; entretanto, esse efeito é parcialmente compensado pela síntese aumentada de colesterol provocada pela suprarregulação da HMG-CoA redutase. A inibição da atividade da redutase por uma estatina aumenta consideravelmente a eficiência das resinas. O aumento na produção de ácidos biliares, induzido pelas resinas, é acompanhado de aumento na síntese hepática de triglicerídeos, que tem consequência nos pacientes com hipertrigliceridemia significativa (nível basal de triglicerídeos > 250 mg/dL). O uso do colesevelam para reduzir os níveis de LDL-C em pacientes com hipertrigliceridemia deve ser acompanhado de monitoração frequente (a cada 1-2 semanas) dos níveis de triglicerídeos em jejum.

EFEITOS SOBRE OS NÍVEIS DE LIPOPROTEÍNA. A redução do LDL-C por resinas depende da dose. Doses de 8 a 12 g de colestiramina ou de 10 a 15 g de colestipol estão associadas a reduções de 12 a 18% nos níveis de LDL-C. As doses máximas (24 g de colestiramina, 30 g de colestipol) podem reduzir os níveis de LDL-C em até 25%, porém causam efeitos colaterais gastrointestinais. Uma a duas semanas representam tempo suficiente para atingir uma redução máxima dos níveis de LDL-C por determinada dose de resina. Em pacientes com níveis normais de triglicerídeos, eles podem aumentar transitoriamente e a seguir retornar a seus valores basais. Os níveis de HDL-C aumentam 4 a 5%. As estatinas com resinas ou a niacina com resinas podem reduzir os níveis de LDL-C em até 40 a 60%. O colesevelam em doses de 3 a 3,75 g diminui os níveis de LDL-C em 9 a 19%.

EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Em geral, as resinas são seguras, visto que não sofrem absorção sistêmica. Como são administradas como sais de cloreto, foram relatados casos raros de acidose hiperclorêmica. A hipertrigliceridemia grave constitui uma contraindicação para o uso da colestiramina e do colestipol, visto que essas resinas aumentam os níveis de triglicerídeos. No momento, não se dispõe de dados suficientes sobre os efeitos do colesevelam sobre os níveis de triglicerídeos.

Tanto a colestiramina quanto o colestipol estão disponíveis em pó, que deve ser misturado com água e tomado em forma de pasta. Inicialmente, a sensação arenosa é desagradável para os pacientes, mas pode ser tolerada. O colestipol está disponível sob a forma de comprimidos. O colesevelam está disponível em cápsula dura, que absorve água e cria um material gelatinoso e mole, que supostamente minimiza o potencial de irritação gastrointestinal. Os pacientes que tomam colestiramina e colestipol queixam-se de distensão e dispepsia, sintomas que podem ser consideravelmente reduzidos se o fármaco for completamente suspenso em líquido várias horas antes de sua ingestão. Pode ocorrer constipação intestinal, porém algumas vezes ela pode ser evitada com a ingestão diária adequada de água e o uso de *Psyllium*. O colesevelam pode ter menos tendência a causar dispepsia, distensão e constipação intestinal.

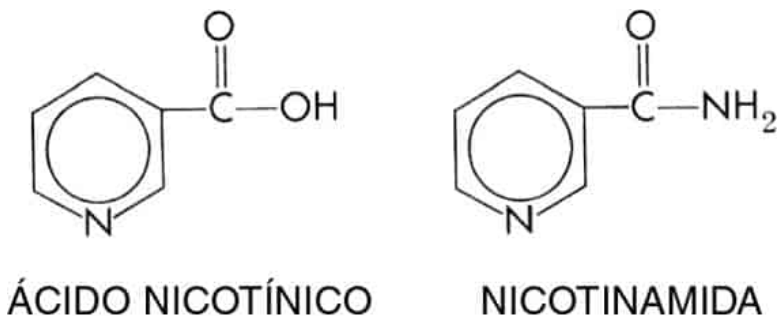
A colestiramina e o colestipol ligam-se a muitos fármacos e interferem na sua absorção, incluindo algumas tiazidas, a *furosemida*, o *propranolol*, a *L-tiroxina*, a digoxina, a varfarina e algumas das estatinas. O efeito da colestiramina e do colestipol sobre a absorção da maioria dos fármacos não foi estudado. Por esse motivo, é

prudente administrar todos os fármacos 1 hora antes ou 3 horas após a dose de colestiramina ou de colestipol. O colesevelam não parece interferir na absorção das vitaminas lipossolúveis ou de fármacos, como a digoxina, a lovastatina, a varfarina, o *metoprolol*, a *quinidina* e o *ácido valproico*. O colesevelam reduz a concentração máxima e a ASC de *verapamil* de liberação prolongada em 31 e 11%, respectivamente. Na ausência de informações contrárias, parece prudente recomendar que os pacientes tomem outras medicações 1 hora antes ou 3 a 4 horas depois de uma dose de colesevelam. A segurança e eficácia do colesevelam não foram estudadas em pacientes pediátricos e em mulheres grávidas.

PREPARAÇÕES E USOS. As formas em pó da colestiramina (4 g por dose) e do colestipol (5 g por dose) são misturadas com líquido (água ou suco) e ingeridas como pasta ou misturadas com gelo picado no liquidificador. O ideal é que o paciente tome as resinas antes do desjejum e antes do jantar, começando com uma colher ou envelope 2 vezes/dia e aumentando a dose depois de várias semanas ou mais, de acordo com a necessidade e a tolerância. Em geral, os pacientes não irão tomar mais de duas doses (colheres ou envelopes) 2 vezes/dia. O cloridrato de colesevelam está disponível na forma de comprimido sólido contendo 0,625 g de colesevelam e como pó em pacotes de 3,75 g ou 1,875 g. A dose inicial é de três comprimidos, tomados 2 vezes/dia durante as refeições ou todos os seis comprimidos tomados em uma refeição. Os comprimidos devem ser tomados com líquido. A dose máxima diária é de sete comprimidos (4,375 g).

NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)

A niacina é uma vitamina do complexo B hidrossolúvel que funciona como vitamina apenas depois de sua conversão em NAD ou NADP, na qual ocorre como amida. Tanto a niacina quanto sua amida podem ser administradas por via oral como fonte de niacina pelas suas funções como vitamina, porém apenas a niacina afeta os níveis de lipídeos. Os efeitos hipolipidêmicos da niacina exigem doses mais altas do que aquelas necessárias para seus efeitos de vitamina.



MECANISMO DE AÇÃO. No tecido adiposo, a niacina inibe a lipólise dos triglicerídeos pela lipase sensível a hormônio, reduzindo o transporte de ácidos graxos livres para o fígado e a síntese hepática de triglicerídeos. A niacina pode exercer seus efeitos sobre a lipólise estimulando uma GPCR (GPR109A) que acopla a G_i e inibe a produção de AMP cíclico nos adipócitos. No fígado, a niacina reduz a síntese de triglicerídeos inibindo tanto a síntese como a esterificação de ácidos graxos, efeitos que aumentam a degradação de apoB. A redução da síntese de triglicerídeos diminui a produção hepática de VLDL, responsável pelos níveis reduzidos de LDL. A niacina também aumenta a atividade da LPL, que promove a depuração dos quilomícrons e dos triglicerídeos VLDL. A niacina eleva os níveis de HDL-C ao diminuir a fração de depuração da apoA-I nas HDL e não ao aumentar a síntese de HDL.

EFEITOS SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LIPOPROTEÍNA. A niacina regular ou cristalina, em doses de 2 a 6 g/dia, reduz os triglicerídeos em 35 a 50% (tão de maneira eficaz como os fibratos e estatinas); o efeito máximo ocorre em 4 a 7 dias. São possíveis reduções de 25% nos níveis de LDL-C com doses de 4,5 a 6 g/dia, mas são necessárias 3 a 6 semanas para se obter um efeito máximo. A niacina é o melhor agente disponível para aumentar o HDL-C (30 a 40%), mas o efeito é menor em pacientes com níveis de HDL-C menores que 35 mg/dL. A niacina também é o único fármaco hipolipemiante que reduz os níveis de Lp(a) de

maneira significativa. Apesar do efeito salutar sobre os lipídeos, os efeitos colaterais da niacina limitam seu uso (ver “Efeitos Adversos”).

ADME. As doses de niacina regular (cristalina) utilizadas no tratamento da dislipidemia sofrem absorção quase completa e as concentrações plasmáticas máximas (até 0,24 mmol) são alcançadas em 30 a 60 minutos. A meia-vida é de cerca de 60 minutos, exigindo 2 a 3 doses diárias. Em doses mais baixas, a maior parte da niacina é captada pelo fígado; apenas o metabólito principal, o ácido nicotinúrico, é encontrado na urina. Em doses mais altas, uma proporção maior do fármaco é excretada na urina como ácido nicotínico inalterado.

EFEITOS ADVERSOS. Dois dos efeitos colaterais da niacina, o rubor e a dispepsia, limitam a obediência do paciente ao tratamento. Os efeitos cutâneos consistem em rubor e prurido na face e na parte superior do tronco, exantemas cutâneos e acantose *nigricans*. O rubor e o prurido associados são mediados por prostaglandinas. O uso diário de ácido acetilsalicílico alivia o rubor em muitos pacientes. O rubor piora quando a terapia é iniciada ou a dosagem é aumentada, mas cessa na maioria dos pacientes após 1 a 2 semanas de dose estável. O rubor tem mais probabilidade de ocorrer quando a niacina é consumida com bebidas quentes ou com álcool. O rubor é minimizado se a terapia for iniciada com doses baixas (100-250 mg 2 vezes/dia) e se o fármaco for tomado após uma refeição. O ressecamento da pele, que constitui uma queixa frequente, pode ser tratado com hidratantes para a pele, enquanto a acantose *nigricans* pode ser tratada com o uso de loções ou cremes contendo *ácido salicílico*. A dispepsia e os episódios mais raros de náuseas, vômitos e diarreia têm menos tendência a ocorrer se o fármaco for tomado depois de uma refeição. Os pacientes com qualquer história de úlcera péptica não devem tomar niacina, pois ela pode reativar a doença ulcerosa.

Os efeitos colaterais mais comuns e clinicamente graves consistem em hepatotoxicidade, que se manifesta na forma de níveis séricos elevados de transaminases e hiperglicemia. Foi relatado que tanto a niacina regular (cristalina) quanto a forma de liberação prolongada, que foi desenvolvida para reduzir o rubor e o prurido, causam hepatotoxicidade grave. Uma preparação de niacina de liberação prolongada parece ter menos tendência a causar hepatotoxicidade grave, talvez simplesmente pelo fato de ser administrado 1 vez/dia. A incidência de rubor e prurido com essa preparação não difere consideravelmente daquela observada com a niacina regular. A hepatotoxicidade grave tem mais tendência a ocorrer quando os pacientes tomam mais de 2 g de preparações de liberação prolongada, adquiridas sem prescrição médica. Os pacientes acometidos apresentam fadiga e fraqueza que lembram as de uma gripe. Em geral, os níveis de aspartato transaminase e de ALT estão elevados, enquanto os níveis séricos de albumina declinam, observando-se uma redução considerável dos níveis de colesterol total e de LDL-C.

Em pacientes com diabetes melito, a niacina deve ser utilizada com cautela, visto que a resistência à insulina induzida por esse fármaco pode causar hiperglicemia grave. Se a niacina for prescrita para pacientes com diabetes confirmado ou suspeito, é preciso monitorar os níveis de glicemia pelo menos 1 vez/semana até que se comprove sua estabilidade. A niacina também eleva os níveis de ácido úrico e pode reativar a gota. Uma história clínica de gota constitui uma contraindicação relativa para o uso de niacina. Os efeitos colaterais reversíveis mais raros incluem ambliopia e maculopatia tóxicas. Foram relatadas taquiarritmias atriais e fibrilação atrial, mais comumente em pacientes idosos. *A niacina, nas doses utilizadas em seres humanos, foi associada a defeitos congênitos em animais de laboratório e não deve ser tomada por mulheres grávidas.*

USOS TERAPÊUTICOS. A niacina está indicada para a hipertrigliceridemia e os níveis elevados de LDL-C, sendo particularmente útil em pacientes com hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C. Existem duas formas comumente disponíveis de niacina. A niacina cristalina (de liberação imediata ou regular) refere-se aos comprimidos de niacina, que se dissolvem rapidamente após a ingestão. A niacina de liberação prolongada refere-se a preparações que liberam continuamente niacina durante 6 a 8 horas após ingestão. Existe uma única preparação de niacina aprovada pelo FDA para tratamento da dislipidemia, que exige prescrição médica.

Os comprimidos de niacina cristalina são adquiridos sem prescrição médica em uma variedade de concentrações, em comprimidos de 50 a 500 mg. A dose pode ser aumentada de modo gradativo a cada sete dias até ser atingida uma dose diária total de 1,5 a 2 g. Depois de 2 a 4 semanas com essa dose, devem-se

determinar os níveis de transaminases, albumina sérica, glicose em jejum e ácido úrico. Os níveis de lipídeos devem ser verificados, devendo-se aumentar a dose até obter o efeito desejado sobre os lipídeos plasmáticos. Após atingir uma dose estável, deve-se obter uma amostra de sangue a cada 3 a 6 meses para monitorar as várias toxicidades.

As preparações de niacina de liberação prolongada adquiridas sem prescrição médica e a que exige prescrição mostram-se efetivas em uma dose diária total de até 2 g. Há relatos de que todas as doses de niacina de liberação prolongada, porém particularmente aquelas acima de 2 g/dia, causam hepatotoxicidade, que pode ocorrer logo após o início da terapia ou depois de vários anos de uso. O potencial de lesão hepática grave deve excluir a utilização de preparações isentas de prescrição na maioria dos pacientes. A preparação de liberação prolongada disponível sob prescrição médica pode ter menos tendência a causar hepatotoxicidade.

Como o uso concomitante de niacina e estatina pode causar miopatia, a dose de estatina administrada não deve ultrapassar 25% de sua dose máxima. Os pacientes também devem ser instruídos a interromper a terapia se surgirem dores musculares semelhantes às da gripe. A determinação rotineira da CK em pacientes tratados com niacina e estatinas não assegura que o desenvolvimento de miopatia grave será detectado antes do início dos sintomas.

DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO: ATIVADORES DO PPAR

O clofibrato é um derivado do ácido fíbrico halogenado. A genfibrozila é um ácido não halogenado que é distinto dos fibratos halogenados. Foram desenvolvidos vários análogos do ácido fíbrico (p. ex., fenofibrato, bezafibrato e ciprofibrato), que são utilizados na Europa e em outros países.

MECANISMO DE AÇÃO. Os mecanismos pelos quais os fibratos reduzem os níveis de lipoproteínas ou elevam os de HDL permanecem desconhecidos. Muitos dos efeitos desses compostos sobre os lipídeos do sangue são mediados pela sua interação com os receptores ativados pelo proliferador peroxissômico (PPAR), que regulam a transcrição gênica. Os fibratos ligam-se ao PPAR α , e reduzem os triglicerídeos pela estimulação mediada pelo PPAR α da oxidação dos ácidos graxos, por aumento da síntese de LPL e expressão reduzida da apoC-III. A ocorrência de um aumento na síntese de LPL poderia aumentar a depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Uma redução na produção hepática de apoC-III, que atua como inibidor do processamento lipolítico e da depuração mediada pelo receptor, aumentaria a depuração das VLDL. Os aumentos dos níveis de HDL-C mediados pelo fibrato são devidos à estimulação da expressão da apoA-I e da apoA-II pelo PPAR α , com aumento dos níveis de HDL. O fenofibrato é mais efetivo que a genfibrozila no aumento dos níveis de HDL. A maioria dos fibratos exerce efeitos antitrombóticos potenciais, incluindo inibição da coagulação e aumento da fibrinólise.

EFEITOS SOBRE OS NÍVEIS DE LIPOPROTEÍNAS. Os efeitos dos agentes do ácido fíbrico sobre os níveis de lipoproteínas diferem amplamente, dependendo do perfil inicial das lipoproteínas, da presença ou da ausência de hiperlipoproteinemia genética, das influências ambientais associadas e do fibrato específico utilizado. Os pacientes com hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia) estão entre os que respondem mais sensivelmente aos fibratos. Observa-se uma redução drástica dos níveis elevados de triglicerídeos e colesterol, e os xantomas tuberoeruptivos e palmares podem regredir por completo. A angina e a claudicação intermitente também melhoram.

Em pacientes com hipertrigliceridemia leve (p. ex., triglicerídeos < 400 mg/dL), o tratamento com fibrato diminui os níveis de triglicerídeos em até 50% e aumenta as concentrações de HDL-C em cerca de 15%; os níveis de LDL-C podem permanecer inalterados ou aumentar. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota que apresentam normotrigliceridemia costumam exibir pouca alteração nos níveis de LDL com o uso de genfibrozila; com os outros agentes do ácido fíbrico, podem ocorrer reduções de até 20% em alguns pacientes. Em geral, os fibratos constituem os fármacos de escolha para o tratamento da hipertrigliceridemia grave e da síndrome de quilomícronemia. Enquanto a terapia primária tem por objetivo remover o álcool e reduzir ao máximo a ingestão de gordura da dieta, os fibratos ajudam tanto por meio do aumento da depuração dos triglicerídeos quanto de uma redução na síntese hepática de triglicerídeos. Em pacientes com

síndrome de quilomícronemia, a terapia de manutenção com fibratos e uma dieta com baixo teor de gordura mantêm os níveis de triglicerídeos bem abaixo de 1.000 mg/dL e, portanto, evitam episódios de pancreatite.

ADME. Os fibratos sofrem absorção rápida e eficiente (> 90%) quando tomados com uma refeição, sendo menos eficientes quando ingeridos com estômago vazio. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 a 4 horas. Mais de 95% desses fármacos no plasma estão ligados à proteína, quase exclusivamente à albumina. As meias-vidas dos fibratos variam de 1,1 hora (genfibrozila) a 20 horas (fenofibrato). Os fármacos distribuem-se largamente por todo o corpo e as concentrações no fígado, nos rins e no intestino ultrapassam os níveis plasmáticos. A genfibrozila é transferida por meio da placenta. Os fibratos são excretados predominantemente como conjugados glicuronídeos (60-90%) na urina, com quantidades menores aparecendo nas fezes. A excreção desses fármacos encontra-se comprometida na insuficiência renal.

EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Os compostos do ácido fibríco são habitualmente bem tolerados. Podem ocorrer efeitos colaterais GI em até 5% dos pacientes. Outros efeitos colaterais são relatados com pouca frequência, incluindo exantema, urticária, queda dos cabelos, mialgias, fadiga, cefaleia, impotência e anemia. Foram relatados aumentos menos significativos nas transaminases e fosfatase alcalina hepáticas. Há relatos de que o clofibrato, o bezafibrato e o fenofibrato potencializam a ação dos anticoagulantes orais, em parte ao deslocá-los de seus locais de ligação na albumina. A monitoração cuidadosa do tempo de protrombina e a redução da dose do anticoagulante podem ser apropriadas.

Em algumas ocasiões, ocorre uma síndrome miopática em indivíduos que tomam clofibrato, genfibrozila ou fenofibrato, podendo ser observada em até 5% dos pacientes tratados com uma combinação de genfibrozila e doses mais altas de estatinas. Deve-se reduzir a dose de estatina quando se utiliza a terapia de combinação. A genfibrozila inibe a captação hepática das estatinas pela OATP1B1 e compete pelas mesmas glicuronil-transferases que metabolizam a maioria das estatinas. Em consequência, os níveis de ambos os fármacos podem estar aumentados quando são coadministrados. Os pacientes que usam essa combinação devem ser acompanhados a intervalos de três meses, com anamnese cuidadosa e determinação dos níveis de CK, até o estabelecimento de um padrão estável. Os pacientes que tomam fibratos com rosuvastatina devem ser rigorosamente acompanhados de maneira especial, mesmo quando são administradas baixas doses de rosuvastatina (5-10 mg). O fenofibrato sofre glicuronidação por enzimas que não estão envolvidas na glicuronidação das estatinas. Por conseguinte, as combinações de fenofibrato e estatinas têm menor probabilidade de causar miopatia do que a terapia de combinação com genfibrozila e estatinas.

Todos os fibratos aumentam a litogenicidade da bile. O uso do clofibrato tem sido associado a um risco elevado de formação de cálculos biliares. A insuficiência renal constitui uma contraindicação relativa para o uso de agentes de ácido fibríco, assim como a disfunção hepática. *Os fibratos não devem ser utilizados por crianças nem por gestantes.*

USOS TERAPÊUTICOS. O clofibrato está disponível para administração oral e pode ser útil em pacientes que não toleram a genfibrozila ou o fenofibrato. A dose habitual é de 2 g/dia, em doses fracionadas. A genfibrozila é habitualmente administrada em uma dose de 600 mg, tomada 2 vezes/dia, 30 minutos antes das refeições pela manhã e à noite. A marca comercial do fibrato está disponível em comprimidos de 48 e 145 mg. A dose diária habitual é de 145 mg. O fenofibrato genérico está disponível em cápsulas contendo 67, 134 e 200 mg. O sal de colina de ácido fenofibríco está disponível em cápsulas de 135 e 45 mg. As de 135 mg são equivalentes ao fenofibrato de 145 mg e de 200 mg. Os fibratos constituem os fármacos de escolha para o tratamento de indivíduos com hiperlipoproteinemia tipo III que apresentam hiperlipidemia, bem como de indivíduos com hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos > 1.000 mg/dL), que correm risco de pancreatite. Os fibratos parecem desempenhar um importante papel em indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-C associados à síndrome metabólica ou ao diabetes melito tipo 2. Nesses pacientes, é necessário monitorar os níveis de LDL; se houver elevação dos níveis de LDL, pode ser necessário o acréscimo de uma dose baixa de uma estatina. Hoje, muitos especialistas tratam esses pacientes inicialmente com uma estatina e depois adicionam um fibrato, com base no benefício relatado da terapia com fibrozila.

EZETIMIBA E INIBIÇÃO DA CAPTAÇÃO DIETÉTICA DO COLESTEROL

A ezetimiba é o primeiro composto aprovado para reduzir os níveis de colesterol total e LDL-C, que inibe a absorção do colesterol pelos enterócitos no intestino delgado. O fármaco reduz os níveis de LDL-C em cerca de 20% e é utilizado primariamente como terapia adjuvante com estatinas.

MECANISMO DE AÇÃO. A ezetimiba inibe a captação luminal de colesterol pelos enterócitos jejunais, inibindo a proteína de transporte NPC1L1. Em seres humanos, a ezetimiba reduziu a absorção de colesterol em 54%, precipitando um aumento compensatório na síntese de colesterol, que pode ser inibido com um inibidor da síntese de colesterol (como uma estatina). A consequência da inibição da absorção intestinal de colesterol consiste em uma redução da incorporação do colesterol nos quilomícrons; isso diminui a liberação de colesterol no fígado pelos remanescentes de quilomícrons. O teor diminuído de colesterol dos remanescentes pode diminuir diretamente a aterogênese, visto que os remanescentes de quilomícrons são lipoproteínas muito aterogênicas. A redução do aporte de colesterol intestinal para o fígado pelos remanescentes de quilomícrons estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do receptor de LDL e a biossíntese de colesterol. A maior expressão dos receptores hepáticos de LDL aumenta a depuração do LDL-C do plasma. A ezetimiba reduz os níveis de LDL-C em 15 a 20%.

ADME. A ezetimiba é altamente insolúvel em água, impedindo o estudo de sua biodisponibilidade. Após a ingestão, sofre glicuronidação no epitélio intestinal, é absorvida e em seguida penetra na recirculação entero-hepática. Os estudos de farmacocinética indicam que cerca de 70% são excretados nas fezes e cerca de 10% na urina (como conjugado glicuronídeo). Os sequestradores de ácidos biliares inibem a absorção da ezetimiba, de modo que os dois agentes não devem ser administrados concomitantemente.

EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Além de reações alérgicas raras, não foram observados efeitos adversos específicos em pacientes tratados com ezetimiba. *Como todas as estatinas estão contraindicadas para gestantes e durante a lactação, os produtos de combinação contendo ezetimiba e uma estatina não devem ser administrados a mulheres em idade fértil na ausência de contracepção.*

USOS TERAPÊUTICOS. A ezetimiba está disponível em comprimidos de 10 mg, que podem ser tomados a qualquer hora durante o dia, com ou sem alimento. A ezetimiba pode ser tomada com qualquer medicação, exceto os sequestradores de ácidos biliares, que inibem sua absorção.

O papel da ezetimiba como monoterapia para pacientes com níveis elevados de LDL-C limita-se ao pequeno grupo de pacientes que não toleram as estatinas. As ações da ezetimiba são complementares àquelas das estatinas. A dupla terapia com ambas as classes de fármacos impede a síntese aumentada de colesterol induzida pela ezetimiba e o aumento da absorção de colesterol induzido pelas estatinas, promovendo uma redução aditiva dos níveis de LDL-C. Foi aprovado um comprimido de combinação contendo 10 mg de ezetimiba e várias doses de sinvastatina (10, 20, 40 e 80 mg). Com a dose mais alta de sinvastatina (80 mg) mais ezetimiba (10 mg), a redução média dos níveis de LDL-C foi de 60%.

MEDICAMENTOS ADJUVANTES RECENTEMENTE APROVADOS

ICOSAPENTE ETÍLICO. O icosapente etílico é um derivado de éster etílico do ácido graxo ômega 3 ácido eicosapentaenoico (EPA). O EPA reduz os triglicerídeos VLDL e é usado como adjuvante à dieta para tratamento de pacientes adultos com hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). A dose oral recomendada é de 4 g/dia administrada com alimentos. Os efeitos adversos podem incluir artralgia. Como os ácidos graxos ômega 3 podem prolongar o tempo de sangramento, os pacientes que tomam anticoagulantes devem ser monitorados.

LOMITAPIDA. O mesilato de lomitapida atua inibindo MTP, que é essencial para a formação de VLDL. A lomitapida é usada como adjuvante à dieta para redução do LDL-C, colesterol total, apoB e não HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota. A dose oral inicial recomendada (5 mg/dia) é titulada para cima até uma dose máxima de 60 mg diários. O fármaco é metabolizado por CYP3A4 e é

contraindicado com inibidores de CYP3A4. Os efeitos adversos relatados incluem diarreia, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade. O agente é usado sob estratégia de avaliação e minimização de risco do FDA.

MIPOMERSEN SÓDICO. O mipomersen, um oligonucleotídeo antisense, inibe a síntese de apoB-100. O fármaco é aprovado como adição a fármacos hipolipemiantes e dieta para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota. A dose recomendada é de 1 mL de solução de 200 mg/mL, injetada por via subcutânea, uma vez por semana. Os efeitos adversos comuns incluem reações no local da injeção, sintomas semelhantes à gripe, cefaleia e elevação das enzimas hepáticas. O agente é usado sob estratégia de avaliação e minimização de risco do FDA.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

Seção

IV

**Inflamação, imunomodulação e
hematopoiese**

Capítulo 37

Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas

O tempo limitado de sobrevivência da maioria das células sanguíneas maduras exige a sua contínua reposição em um processo denominado *hematopoiese*. A produção de células novas deve atender as necessidades basais, e as situações de aumento da demanda. A produção de eritrócitos pode aumentar > 20 vezes em resposta à anemia ou hipoxemia, enquanto a produção dos leucócitos aumenta notavelmente em resposta a infecções sistêmicas e a produção de plaquetas pode aumentar 10-20 vezes quando o seu consumo resulta em trombocitopenia.

A regulação da produção de células do sangue é complexa. As células-tronco hematopoiéticas são células medulares ósseas raras que manifestam as características de autorrenovação e compromisso quanto à sua linhagem, resultando em células destinadas a sofrer diferenciação em nove linhagens de células sanguíneas distintas. Esse processo é observado, em sua maior parte, nas cavidades medulares do crânio, dos corpos vertebrais, da pelve e da parte proximal dos ossos longos; envolve interações entre células-tronco e progenitoras hematopoiéticas e as células e macromoléculas complexas do estroma da medula óssea, sendo influenciado por diversos fatores de crescimento hematopoiéticos solúveis e ligados à membrana. Vários desses hormônios e citocinas foram identificados e clonados, permitindo a sua produção em quantidades suficientes para uso terapêutico. As aplicações clínicas abrangem desde o tratamento de doenças hematológicas primárias até o seu uso como adjuvantes no tratamento de infecções graves e no manejo de pacientes submetidos à quimioterapia do câncer ou transplante de medula óssea.

A hematopoiese também necessita de um suprimento adequado de minerais (p. ex., ferro, cobalto e cobre) e vitaminas (p. ex., ácido fólico, vitamina B₁₂, piridoxina, ácido ascórbico e riboflavina), e as deficiências desses minerais e

vitaminas geralmente resultam em anemias características ou, com menos frequência, em falência geral da hematopoiese. A correção terapêutica de uma deficiência específica depende do diagnóstico preciso do estado anêmico, do conhecimento da dose correta, do uso desses agentes em várias combinações e da resposta esperada.

Fatores de crescimento hematopoiéticos

FISIOLOGIA DOS FATORES DE CRESCIMENTO. A hematopoiese no estado de equilíbrio envolve a produção diária de > 400 bilhões de células sanguíneas. Essa produção é rigorosamente regulada e pode aumentar várias vezes em situações de aumento das demandas. O órgão hematopoiético também é peculiar na fisiologia do adulto, visto que vários tipos de células maduras derivam de um número muito menor de progenitores multipotentes, que se desenvolvem a partir de um número mais limitado de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. Essas células são capazes de manter o seu próprio número e de diferenciar-se sob a influência de fatores celulares e humorais, produzindo um grande e diverso número de células sanguíneas maduras.

A diferenciação das células-tronco pode ser descrita em uma série de etapas que levam à produção das denominadas unidades formadoras de explosão (BFU) e das unidades formadoras de colônias (FCU) para cada uma das principais linhagens celulares. Esses progenitores iniciais (BFU e FCU) são capazes de sofrer mais proliferação e diferenciação, com o consequente aumento de seu número em cerca de 30 vezes. Subsequentemente, formam-se colônias de células de morfologia distinta sob o controle de um conjunto de fatores de crescimento adicionais que se superpõem (fator estimulante da colônia de granulócitos [G-CSF], fator estimulante da colônia de macrófagos [M-CSF], eritropoietina e trombopoietina). A proliferação e maturação das FCU de cada linhagem celular podem amplificar o produto resultante de células maduras em 30 vezes ou mais, com a consequente formação de > 1.000 células maduras a partir de cada célula-tronco condicionada.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e linfopoiéticos são glicoproteínas produzidas por diversas células medulares e por tecidos periféricos. Esses fatores são ativos em concentrações muito baixas e tipicamente afetam mais de uma linhagem celular condicionada. A maioria interage de modo sinérgico com outros fatores e estimula a produção de

fatores de crescimento adicionais em um processo denominado trabalho em rede (*networking*). Em geral, os fatores de crescimento exercem ações em vários pontos nos processos de proliferação e diferenciação celulares, bem como na função das células maduras. Entretanto, a rede de fatores de crescimento que contribui para qualquer linhagem celular específica depende absolutamente de um fator específico de linhagem, não redundante, de modo que a ausência de fatores que estimulam o desenvolvimento de progenitores precoces é compensada por citocinas redundantes, enquanto a perda do fator específico de linhagem leva ao desenvolvimento de citopenia específica.

Alguns dos efeitos superpostos e não redundantes dos fatores de crescimento hematopoiéticos mais importantes estão ilustrados na Figura 37-1 e relacionados no Quadro 37-1.

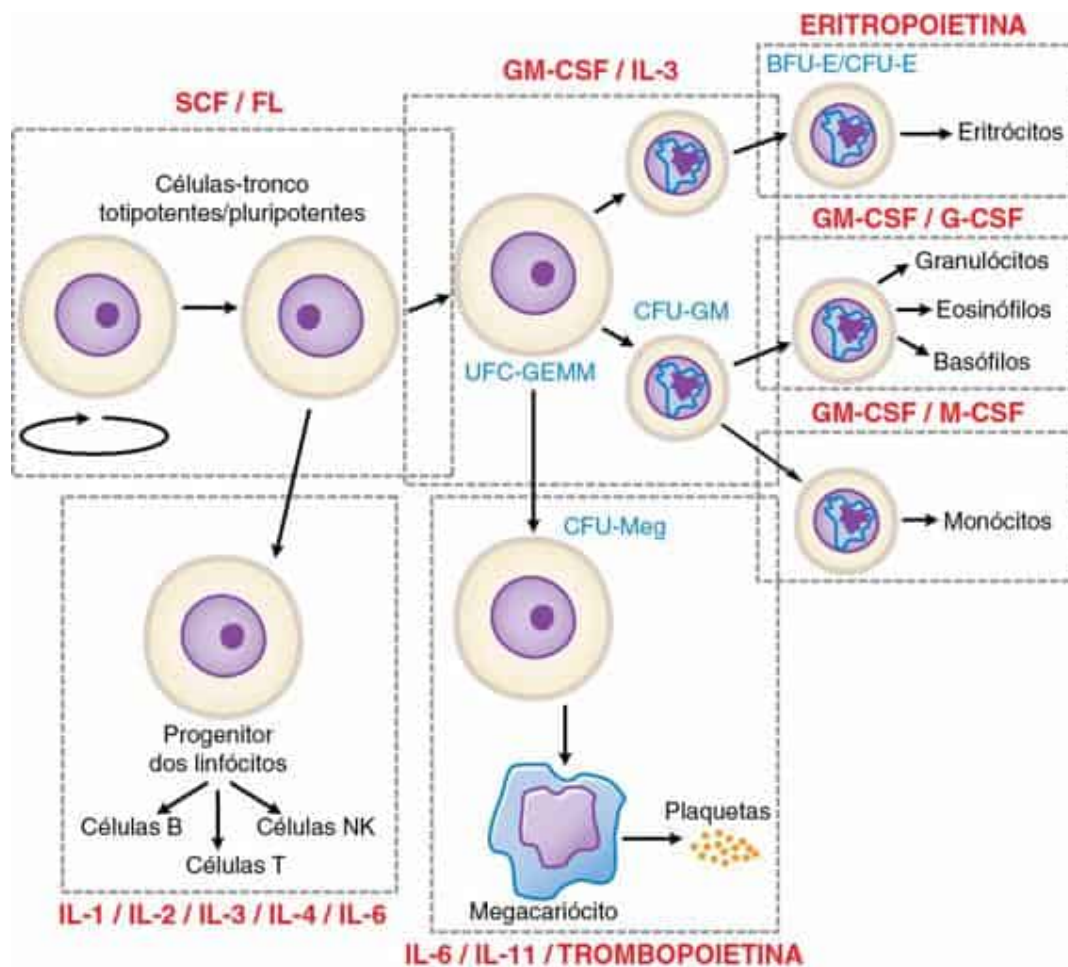


Figura 37-1 Locais de ação dos fatores de crescimento hematopoiéticos na diferenciação e na maturação das linhagens de células medulares. Sob a

influência de fatores de crescimento hematopoiéticos específicos, um reservatório autossuficiente de células-tronco da medula óssea diferencia-se, formando uma variedade de células hematopoiéticas e linfopoiéticas. O fator de células-tronco (SCF), o ligante (FL), a interleucina 3 (IL-3) e o fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), juntamente com interações entre células na medula óssea, estimulam as células-tronco a formar uma série de unidades formadoras de explosão (BFU) e unidades formadoras de colônias (UFC): CFU-GEMM (granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos), CFU-GM (granulócitos e macrófagos), CFU-Meg (megacariócitos), BFU-E (eritrócitos) e CFU-E (eritrócitos). Após a ocorrência de considerável proliferação, a diferenciação subsequente é estimulada por interações sinérgicas com fatores de crescimento para cada uma das principais linhagens celulares — fator de estimulação das colônias de granulócitos (G-CSF), fator de estimulação de monócitos/macrófagos (M-CSF), trombopoietina e eritropoietina. Cada um desses fatores também influencia a proliferação, a maturação e, em alguns casos, a função da linhagem celular produzida (Quadro 37-1).

QUADRO 37-1

Fatores de crescimento hematopoiéticos

ERITROPOIETINA (EPO)

- Estimula a proliferação e a maturação dos progenitores eritroides condicionados para aumentar a produção de eritrócitos

FATOR DE CÉLULA-TRONCO (SCF, ligante *c-kit* e fator *Steel*) e LIGANTE FLT-3 (FL)

- Atua de modo sinérgico com uma ampla variedade de outros fatores de estimulação das colônias e interleucinas para estimular as células-tronco pluripotentes e condicionadas
- O FL também estimula as células dendríticas e as células NK (resposta antitumoral)
- O SCF também estimula os mastócitos e melanócitos

INTERLEUCINAS

IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11

- Atuam de modo sinérgico entre si e com o SCF, GM-CSF, G-CSF e EPO para estimular o crescimento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E e CFU-Meg
- Inúmeras funções imunológicas, incluindo a estimulação do crescimento das células B e células T

IL-5

- Controla a sobrevivência e diferenciação dos eosinófilos

IL-6

- A IL-6 estimula a proliferação das células do mieloma humano
- A IL-6 e IL-11 estimulam a BFU-Meg a aumentar a produção de plaquetas

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12

- Estimulam o crescimento e a função das células T, células B, células NK e monócitos
- Coestimulam as células B, T e LAK

IL-8 e IL-10

- Inúmeras atividades imunológicas, envolvendo as funções das células B e T
- A IL-8 atua como fator quimiotático para os basófilos e neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS-MACRÓFAGOS (GM-CSF)

- Atua de modo sinérgico com SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular a CFU-GM e CFU-Meg a aumentar a produção de neutrófilos e monócitos
- Com a EPO, pode promover a formação de BFU-E
- Aumenta a migração, fagocitose, produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos
- Impede a proteinose alveolar

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF)

- Estimula a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos
- Aumenta as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MONÓCITOS/MACRÓFAGOS (M-CSF E CSF-1)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos
- Ativa e aumenta a função dos monócitos/macrófagos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos/macrófagos
- Atua juntamente com fatores teciduais e outros fatores de crescimento para determinar a proliferação, diferenciação e sobrevivência de uma variedade de células do sistema fagocítico mononuclear

TROMBOPOIETINA (TPO e ligante *Mpl*)

- Estimula a autorrenovação e expansão das células-tronco hematopoiéticas
- Estimula a diferenciação das células-tronco em progenitores dos megacariócitos
- Estimula seletivamente a megacariocitopoiese, aumentando a produção de plaquetas
- Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, particularmente IL-6 e IL-11

BFU, unidade formadora de explosão; CFU, unidade formadora de colônias; E, eritrócito; G, granulócito; M, macrófago; Meg, megacariócito; células NK, células destruidoras naturais; células LAK, células destruidoras naturais ativadas por linfocinas.

AGENTES ESTIMULANTES DA ERITROPOIESE

Agente estimulante da eritropoiese (ESA) é a denominação dada a uma substância farmacológica que estimula a produção das células vermelhas do sangue.

A **eritropoietina** é o regulador mais importante da proliferação de progenitores de eritroides condicionados (FCU-E) e sua progênie imediata. Na sua ausência, ocorre sempre anemia grave, comumente observada em pacientes com insuficiência renal. A eritropoiese é controlada por um sistema de retroalimentação, no qual um sensor nos rins tem a capacidade de detectar

alterações no suprimento de oxigênio para modular a excreção de eritropoietina. Atualmente, o mecanismo sensor já está elucidado em nível molecular.

O *fator induzível de hipoxia* (HIF-1), um fator de transcrição heterodimérico (HIF-1 α e HIF-1 β), aumenta a expressão de múltiplos genes induzíveis por hipoxia, como o fator de crescimento endotelial vascular e a eritropoietina. O HIF-1 α é lábil em virtude de sua prolil-hidroxilação, bem como subsequente poliubiquitinação e degradação, cujos processos são auxiliados pela *proteína de von Hippel-Lindau* (VHL). Durante os estados de hipoxia, a prolil-hidroxilase é inativa, permitindo o acúmulo de HIF-1 α e ativando a expressão da eritropoietina que, por sua vez, estimula a rápida expansão dos progenitores eritroides. A ocorrência de alteração específica na proteína de VHL leva a um defeito do sensor de oxigênio, caracterizado por elevação constitutiva dos níveis de HIF-1 α e eritropoietina, com a consequente policitemia.

A eritropoietina é expressa primariamente nas células intersticiais peritubulares dos rins. A eritropoietina contém 193 aminoácidos, dos quais os 27 primeiros são clivados durante a excreção. O hormônio final é intensamente glicosilado e apresenta massa molecular de aproximadamente 30.000 Da. Após a sua excreção, a eritropoietina liga-se a um receptor existente na superfície dos progenitores eritroides condicionados na medula óssea, sendo internalizada. Na presença de anemia ou de hipoxemia, a síntese aumenta rapidamente em 100 vezes ou mais, ocorre elevação dos níveis séricos de eritropoietina, e a sobrevida, proliferação e maturação das células progenitoras medulares são extremamente estimuladas. Essa alça de retroalimentação controlada pode ser interrompida em situações de doença renal, lesão da medula óssea ou deficiência de ferro ou de uma vitamina essencial. Na presença de infecção ou de estado inflamatório, a excreção de eritropoietina, o aporte de ferro e a proliferação dos progenitores são suprimidos pelas citocinas inflamatórias, porém esse processo é apenas responsável por parte da anemia resultante; a interferência no metabolismo do ferro também resulta dos efeitos de mediadores inflamatórios sobre a proteína hepática, *hepcidina*.

PREPARAÇÕES. As preparações disponíveis de eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) são fornecidas em frascos de dose única com 2.000-40.000 unidades/mL para administração intravenosa ou subcutânea.

Quando injetada por via intravenosa, a alfaepoetina é depurada do plasma com meia-vida de 4-8 h. Entretanto, o efeito sobre os progenitores medulares dura mais e uma dose semanal pode ser suficiente para obter uma resposta adequada. Mais recentemente, uma nova proteína de estimulação da eritropoiese, alfadarbepoetina, foi aprovada para uso clínico em pacientes com indicações semelhantes às da alfaepoetina. É uma forma geneticamente modificada de eritropoietina, com mutação de quatro aminoácidos, com a consequente adição de outras cadeias laterais de carboidrato durante a sua síntese, prolongando a sobrevida do fármaco na circulação por 24-26 h. Outro peptídeo estimulante da eritropoiese, peginesatida, foi aprovado no ano de 2012 para o tratamento da anemia causada por doença renal crônica. Os relatos pós-comercialização sobre reações graves de hipersensibilidade e anafilaxia demandaram o recolhimento do mercado.

A eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) é quase idêntica ao hormônio endógeno. O padrão de modificação do carboidrato da alfaepoetina difere ligeiramente da proteína nativa, porém essa diferença não altera aparentemente a cinética, a potência ou a imunorreatividade do fármaco. Entretanto, os ensaios modernos disponíveis podem detectar tais diferenças, sendo importantes para identificar atletas que fazem uso do produto recombinante para “*dopping* sanguíneo”.

USOS TERAPÊUTICOS, MONITORAMENTO E EFEITOS ADVERSOS. A terapia com eritropoietina recombinante, em associação com um aporte adequado de ferro, pode ser altamente eficaz em diversas anemias, particularmente nas associadas à resposta eritropoiética precária. A alfaepoetina também é eficaz no tratamento de anemias associadas a cirurgia, Aids, quimioterapia do câncer, prematuridade e certos distúrbios inflamatórios crônicos. A alfadarbepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia associada à doença renal crônica.

Durante a terapia com eritropoietina, pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência absoluta ou funcional de ferro. A deficiência funcional de ferro (ou seja, níveis normais de ferritina, porém com baixa saturação da transferrina) resulta presumivelmente da incapacidade de mobilizar com rapidez as reservas de ferro o suficiente para acompanhar o aumento da eritropoiese. Recomenda-se a terapia com suplementos de ferro para todos os pacientes com níveis séricos de ferritina < 100 µg/L ou com saturação da transferrina sérica a < 20%. Durante a terapia inicial e após qualquer ajuste

da dose, o hematócrito deve ser determinado 1 vez/semana (em pacientes infectados pelo HIV e com câncer) ou 2 vezes/semana (em pacientes com insuficiência renal) até sua estabilização na faixa alvo e no estabelecimento da dose de manutenção; a seguir, o hematócrito deve ser monitorado a intervalos regulares. Se houver aumento do hematócrito em > 4 pontos em um período de duas semanas, a dose deve ser reduzida. Devido ao tempo necessário à eritropoiese e meia-vida dos eritrócitos, as alterações do hematócrito ocorrem tardiamente, com defasagem de 2-6 semanas em relação ao ajuste da dose. Deve-se reduzir a dose de darbepoetina se o aumento da hemoglobina ultrapassar 1 g/dL em qualquer período de duas semanas, devido à associação de uma taxa excessiva de elevação da hemoglobina com eventos cardiovasculares adversos.

Durante a hemodiálise, os pacientes que recebem alfaepoetina ou darbepoetina podem necessitar de anticoagulação aumentada. O risco de eventos trombóticos, incluindo trombozes de acessos vasculares, é maior em adultos com cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva submetidos a terapia com alfaepoetina com a finalidade de atingir um hematócrito normal (42%) em comparação com pacientes com hematócrito alvo inferior a 30%. O uso de ESA está associado a maiores taxas de recorrência de câncer e redução na sobrevivência durante o estudo em pacientes nos quais os fármacos foram administrados para tratar anemia induzida pelo câncer ou pela quimioterapia. O efeito colateral mais comum da terapia com alfaepoetina consiste em agravamento da hipertensão, que ocorre em 20-30% dos pacientes e está mais frequentemente associado a uma rápida elevação do hematócrito. Os ESAs não devem ser usados em pacientes com hipertensão não controlada preexistente. Os pacientes podem exigir a instituição ou um aumento da terapia anti-hipertensiva. Ocorreram encefalopatia hipertensiva e convulsões em pacientes com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina. Foi também relatada a ocorrência de cefaleia, taquicardia, edema, dispneia, náuseas, vômitos, diarreia, ardência no local da injeção e sintomas semelhante à gripe (p. ex., artralgias e mialgias) em associação à terapia com alfaepoetina.

Anemia da insuficiência renal crônica. Os pacientes com anemia secundária à doença renal crônica são candidatos ideais à terapia com alfaepoetina. A resposta em pacientes antes da diálise e submetidos à diálise peritoneal e hemodiálise depende da gravidade da insuficiência renal, dose e via de administração da eritropoietina, bem como a disponibilidade de ferro. A via de administração

subcutânea preferida em relação à intravenosa, visto que a absorção é mais lenta, e a quantidade do fármaco necessária é reduzida em 20-40%. Deve-se ajustar a dose de alfaepoetina para obter uma elevação gradual do hematócrito no decorrer de um período de 2-4 meses, até atingir um hematócrito final de 33-36%. Não se recomenda tratamento para atingir níveis de hematócrito > 36%.

O tratamento do paciente é iniciado em uma dose de 80-120 unidades/kg de alfaepoetina, administrada por via subcutânea, 3 vezes/semana. A dose de manutenção final de alfaepoetina pode variar de apenas 10 unidades/kg a > 300 unidades/kg com dose média de 75 unidades/kg, 3 vezes/semana. Em geral, as crianças com < 5 anos de idade necessitam de uma dose maior. É comum existir resistência à terapia em pacientes que adquirem doença inflamatória ou que apresentam deficiência de ferro, tornando essencial a rigorosa monitoração do estado geral de saúde e do ferro do paciente. As causas menos comuns de resistência consistem em perda de sangue oculto, deficiência de ácido fólico, deficiência de carnitina, diálise inadequada, toxicidade do alumínio e osteíte fibrosa cística secundária ao hiperparatireoidismo. A alfadarbepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia secundária à doença renal crônica. A dose inicial recomendada é de 0,45 µg/kg por via intravenosa ou subcutânea, 1 vez/semana com ajuste da dose, dependendo da resposta. Semelhantemente à alfaepoetina, os efeitos colaterais tendem a ocorrer quando o paciente apresenta rápida elevação da concentração de hemoglobina; em geral, uma elevação de menos de 1 g/dL a cada duas semanas tem sido considerada segura.

Anemia em pacientes com Aids. A terapia com alfaepoetina foi aprovada para o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente os que recebem terapia com zidovudina. Em geral, são observadas respostas excelentes a doses de 100-300 unidades/kg administradas por via subcutânea, 3 vezes/semana em pacientes com anemia induzida por zidovudina.

Anemias relacionadas ao câncer. A terapia com alfaepoetina, 150 unidades/kg, 3 vezes/semana ou 450-600 unidades/kg 1 vez/semana, pode reduzir a necessidade de transfusão em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. As diretrizes terapêuticas recomendam o uso de alfaepoetina em pacientes com anemia associada à quimioterapia, quando os níveis de hemoglobina declinam para valores abaixo de 10 g/dL, enquanto a decisão de tratar uma anemia menos grave (Hb entre 10-12 g/dL) baseia-se em

circunstâncias clínicas. Para a anemia associada a neoplasias hematológicas, as diretrizes indicam o uso de eritropoietina recombinante para os pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo grau. A obtenção dos níveis séricos basais de eritropoietina pode ajudar a prever a resposta; a maioria dos pacientes com níveis sanguíneos > 500 UI/L tem pouca probabilidade de responder a qualquer dose do fármaco. Os pacientes tratados com alfaepoetina apresentaram, em sua maioria, melhora da anemia, sensação de bem-estar e qualidade de vida.

Publicações recentes de casos sugeriram um efeito direto da alfaepoetina e da alfadarbepoetina na estimulação das células tumorais. Uma metanálise de vários pacientes e estudos clínicos estima o risco cerca de 10% maior do que em pacientes com câncer não tratados. Essa descoberta está sendo avaliada pelo FDA e requer séria atenção.

Cirurgia e doação de sangue autólogo. A alfaepoetina tem sido utilizada no perioperatório para tratar a anemia (hematócrito 30-36%) e reduzir a necessidade de transfusão de eritrócitos. Os pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos e cardíacos eletivos têm sido tratados com 150-300 unidades/kg de alfaepoetina, 1 vez/dia durante os 10 dias que precedem a cirurgia, no dia da operação e durante quatro dias depois. Como alternativa, podem-se administrar 600 unidades/kg nos dias 21, 14 e 7 anteriores à cirurgia, com uma dose adicional no dia do procedimento. A alfaepoetina também tem sido utilizada para melhorar a doação de sangue autólogo.

Outros usos. A alfaepoetina foi classificada como fármaco-órfão pelo FDA para o tratamento da anemia da prematuridade, infecção pelo HIV e mielodisplasia. Neste último caso, até mesmo a administração de doses muito altas > 1.000 unidades/kg, 2 ou 3 vezes/semana teve sucesso limitado. Os atletas em categorias altamente competitivas têm utilizado a alfaepoetina para aumentar os níveis de hemoglobina (“*dopping* sanguíneo”) e melhorar seu desempenho. Infelizmente, tal uso incorreto do fármaco está envolvido na morte de diversos atletas, sendo fortemente desestimulado.

FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES

Os fatores de crescimento mieloides são glicoproteínas que estimulam a proliferação e diferenciação de uma ou mais linhagens celulares mieloides. Foram também produzidas formas recombinantes de vários fatores de

crescimento, incluindo o fator de estimulação da colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o G-CSF, a IL-3, o M-CSF ou CSF-1 e o fator de células-tronco (SCF) (Quadro 37-1).

Os fatores de crescimento mieloides são produzidos naturalmente por várias células diferentes, incluindo fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células T (Figura 37-2). São ativos em concentrações extremamente baixas e atuam por meio de receptores de membrana da superfamília do receptor de citocinas, ativando a via de transdução de sinais JAK/STAT. O GM-CSF tem a capacidade de estimular a proliferação, a diferenciação e a função de várias linhagens de células mieloides (Figura 37-1). Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, incluindo a eritropoietina, em nível da BFU. O GM-CSF estimula as CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-M, CFU-E e CFU-Meg para aumentar a produção de células. Além disso, intensifica a migração, fagocitose, produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos.

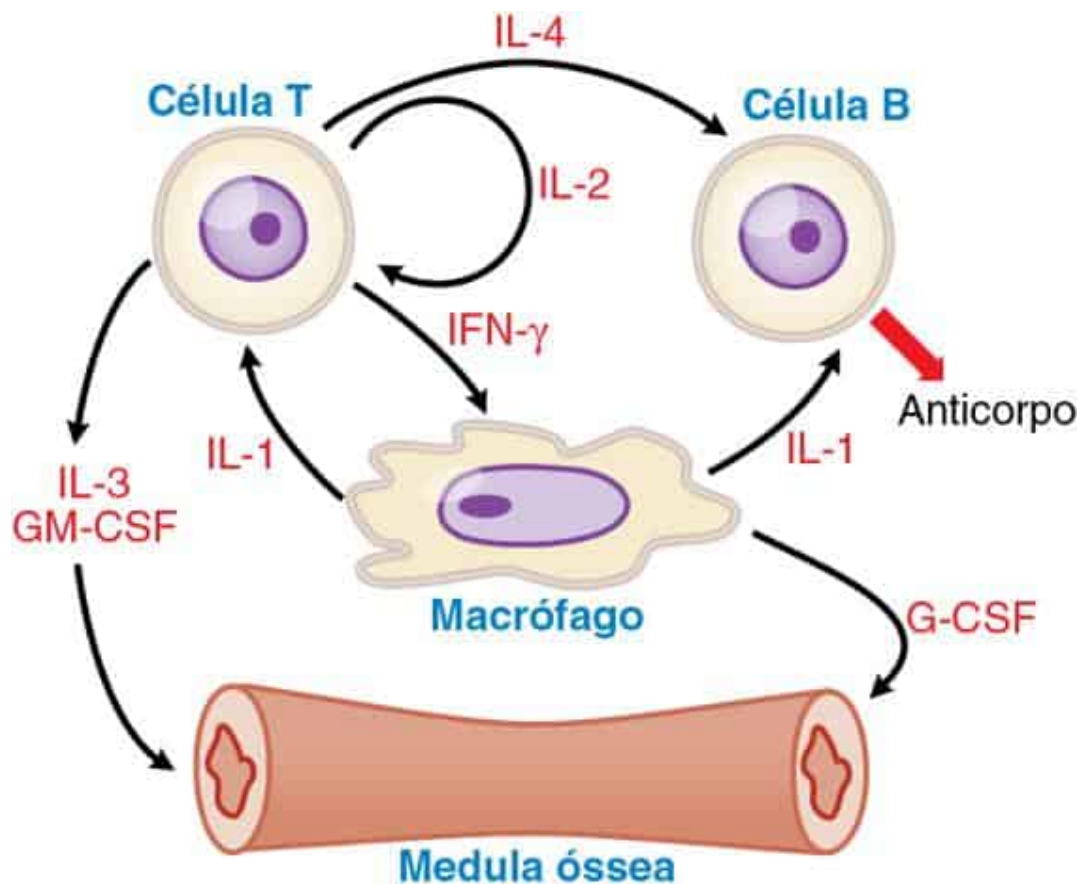


Figura 37-2 *Interações entre citocinas e células.* Os macrófagos, as células T, as células B e as células-tronco da medula óssea interagem por meio de diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferon]- γ , GM-CSF e G-CSF) em resposta a um estímulo bacteriano ou de um antígeno estranho. Ver o Quadro 37-1 para as atividades funcionais dessas várias citocinas.

A atividade do G-CSF restringe-se aos neutrófilos e seus progenitores, estimulando sua proliferação, diferenciação e função. Atua, principalmente, sobre a CFU-G, embora também desempenhe um papel sinérgico com a IL-3 e o GM-CSF na estimulação de outras linhagens celulares. O G-CSF intensifica as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos. O G-CSF reduz a inflamação ao inibir a IL-1, o fator de necrose tumoral e o interferon γ . O G-CSF também mobiliza as células hematopoiéticas primitivas, incluindo células-tronco hematopoiéticas, da medula óssea para o sangue periférico. Essa observação praticamente transformou a prática do transplante de células-tronco, de modo que, hoje > 90% dos procedimentos empregam células-tronco do sangue periférico mobilizadas pelo G-CSF como produto doador.

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS-MACRÓFAGOS. O GM-CSF recombinante humano (*sargramostim*) é uma glicoproteína de 127 aminoácidos. Seu principal efeito terapêutico consiste em estimular a mielopoiese.

A aplicação clínica inicial do *sargramostim* foi em pacientes submetidos a transplante de medula óssea autóloga. Ao encurtar a duração da neutropenia, a morbidade associada ao transplante foi significativamente diminuída, sem alteração da sobrevida em longo prazo ou do risco de induzir à recidiva precoce do processo maligno. O papel desempenhado pela terapia com GM-CSF no transplante alogênico não está perfeitamente esclarecido. O efeito desse fator sobre a recuperação dos neutrófilos é menos pronunciado em pacientes que recebem tratamento profilático para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Entretanto, o GM-CSF pode melhorar a sobrevida dos pacientes transplantados que apresentam falha precoce do enxerto. O GM-CSF foi também utilizado para mobilizar células progenitoras CD34-positivas para a coleta de células-tronco do sangue periférico para transplante após quimioterapia mieloablativa. O *sargramostim* tem sido utilizado para encurtar o período de neutropenia e reduzir a morbidade em pacientes submetidos à

quimioterapia intensiva para câncer. Além disso, estimula a mielopoiese em alguns pacientes com neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica ou neutropenia associada à Aids.

O sargramostim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa lenta, em doses de 125-500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. Os níveis plasmáticos de GM-CSF aumentam rapidamente após injeção subcutânea, e, em seguida declinam, com meia-vida de 2-3 h. Quando administradas por via intravenosa, as infusões devem ser mantidas em 3-6 h. Com o início da terapia, observa-se redução transitória da contagem absoluta dos leucócitos, secundária à marginação e ao sequestro nos pulmões. Essa redução é seguida de aumento bifásico dependente da dose nas contagens dos leucócitos no decorrer dos próximos 7-10 dias. Com a suspensão do fármaco, a contagem dos leucócitos retorna a seus valores basais dentro de 2-10 dias. Quando o GM-CSF é administrado em doses mais baixas, a resposta é primariamente neutrofílica, enquanto se observa a ocorrência de monocitose e de eosinofilia com doses mais altas. Após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva, o sargramostim deve ser administrado diariamente, durante o período de neutropenia máxima, até observar uma elevação duradoura na contagem dos granulócitos. É essencial efetuar contagens hematológicas frequentes para evitar uma elevação excessiva na contagem dos granulócitos. Entretanto, as doses mais altas estão associadas a efeitos colaterais mais pronunciados, incluindo dor óssea, mal-estar, sintomas semelhantes à gripe, febre, diarreia, dispneia e exantema. Em pacientes sensíveis, ocorre uma reação aguda à primeira dose, caracterizada por rubor, hipotensão, náuseas, vômitos e dispneia, com queda da saturação de oxigênio arterial causada pelo sequestro dos granulócitos na circulação pulmonar. Com a administração prolongada, alguns pacientes podem desenvolver uma síndrome de extravasamento capilar, com edema periférico, bem como derrames pleural e pericárdico. Outros efeitos colaterais graves incluem arritmias supraventriculares transitórias, dispneia e elevação dos níveis séricos de creatinina, bilirrubina e enzimas hepáticas.

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS. O G-CSF humano recombinante, *filgrastim*, é uma glicoproteína de 175 aminoácidos. A principal ação do filgrastim consiste em estimular a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos (Figura 37-1).

O filgrastim é eficaz no tratamento da neutropenia grave após transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e quimioterapia em altas doses. A exemplo do GM-CSF, ele encurta o período de neutropenia grave e diminui a morbidade secundária a infecções bacterianas e fúngicas. O G-CSF também é eficaz no tratamento das neutropenias congênitas graves. A terapia com filgrastim pode melhorar as contagens dos neutrófilos em alguns pacientes com mielodisplasia ou lesão da medula óssea (anemia aplásica moderadamente grave ou infiltração tumoral da medula óssea). A neutropenia observada em pacientes com Aids tratados com zidovudina também pode ser parcial ou totalmente revertida. O filgrastim é utilizado rotineiramente em pacientes submetidos à coleta de células-tronco do sangue periférico (CTSP) para transplante de células-tronco. Promove a liberação de células progenitoras CD34⁺ da medula óssea, reduzindo o número de coletas necessárias para transplante. Por fim, a mobilização de células-tronco induzida pelo G-CSF na circulação é promovida como uma forma de potencializar o reparo dos órgãos lesados nos quais as CTSP podem ter um papel.

O filgrastim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa durante pelo menos 30 min, em doses de 1-20 µg/kg/dia. A dose inicial habitual no paciente submetido à quimioterapia mielossupressora é de 5 µg/kg/dia. A distribuição e a taxa de depuração do plasma (meia-vida de 3,5 h) são semelhantes com ambas as vias de administração. A exemplo da terapia com GM-CSF, o filgrastim administrado diariamente após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva para o câncer aumenta a produção de granulócitos e encurta o período de neutropenia grave. Devem ser realizadas contagens hematológicas frequentes para determinar a eficácia do tratamento e orientar o ajuste da dose. Em pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora intensiva, pode ser necessária a administração diária de G-CSF durante ≥ 14-21 dias ou mais para corrigir a neutropenia. As reações adversas ao filgrastim incluem dor óssea leve a moderada em pacientes em uso de altas doses durante período prolongado, reações cutâneas locais após injeção subcutânea e raramente vasculite necrosante cutânea. Os pacientes com história de hipersensibilidade a proteínas produzidas por *Escherichia coli* não devem receber o fármaco. Foi observado o desenvolvimento de esplenomegalia leve a moderada em pacientes submetidos à terapia prolongada.

O *pegfilgrastim*, o G-CSF humano recombinante peguilado, está disponível para uso clínico. A depuração do pegfilgrastim por filtração glomerular é minimizada, tornando a depuração mediada por neutrófilos a principal via de eliminação. Dessa forma, a meia-vida circulante do pegfilgrastim é mais longa que a do filgrastim, proporcionando maior duração de ação e doses menos frequentes. Assim, a dose recomendada de pegfilgrastim é fixada em 6 mg administrada pela via subcutânea.

FATORES DE CRESCIMENTO TROMBOPOIÉTICOS

INTERLEUCINA-11. A interleucina-11 é uma citocina que estimula a hematopoiese, o crescimento das células epiteliais intestinais e a osteoclastogênese, bem como inibe a adipogênese. A interleucina-11 intensifica a maturação dos megacariócitos *in vitro*. A IL-11 humana recombinante, a *oprelvecina*, resulta em resposta trombopoietica em 5-9 dias quando administrada diariamente a pessoas saudáveis.

O fármaco é administrado na dose de 25-50 µg/kg/dia por via subcutânea com uma meia-vida de cerca de 7 h. A oprelvecina foi aprovada para uso em pacientes submetidos à quimioterapia para neoplasias malignas não mieloides que apresentaram trombocitopenia grave (contagem das plaquetas < 20.000/µL), sendo administrada até uma elevação das contagens das plaquetas para > 100.000/µL. As principais complicações da terapia são retenção hídrica e sintomas cardíacos associados, como taquicardia, palpitação, edema e dispneia; essas complicações representam um problema importante em pacientes idosos e, com frequência, exigem terapia concomitante com diuréticos. Foi também relatada a ocorrência de visão embaçada, exantema ou eritema no local de injeção e parestesias.

TROMBOPOIETINA. A trombopoietina, uma glicoproteína produzida pelo fígado, pelas células do estroma medular e por muitos outros órgãos, é o principal regulador da produção plaquetária. Foram desenvolvidas duas formas de trombopoietina recombinante para uso clínico. Uma delas consiste em uma versão truncada do polipeptídeo nativo, denominada *fator de crescimento e desenvolvimento dos megacariócitos humanos recombinantes* (rHuMGDF), modificado de forma covalente com polietilenoglicol para aumentar a meia-vida na circulação. A segunda forma é o polipeptídeo de tamanho natural, denominado *trombopoietina humana recombinante* (rHuTPO).

Em estudos clínicos realizados, os dois fármacos mostraram-se seguros, mas os resultados de eficácia com esses agentes têm sido mistos. Devido a preocupações relativas à imunogenicidade dos referidos agentes, bem como a outras considerações, os esforços estão sendo direcionados para o desenvolvimento de pequenas imitações moleculares da trombopoietina recombinante. Dois desses agentes estão aprovados pelo FDA para uso em pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (ITP) que não respondem aos tratamentos mais convencionais. O *romiplostim* contém quatro cópias de um pequeno peptídeo que se liga com alta afinidade ao receptor de trombopoietina, enxertado em um esqueleto de imunoglobulina. O *romiplostim* foi seguro e eficaz em dois estudos clínicos controlados e randomizados em pacientes com ITP. O fármaco é administrado semanalmente por meio de injeção subcutânea, iniciando com uma dose de 1 µg/kg, titulada para um máximo de 10 µg/kg, até a contagem de plaquetas ficar acima de 50.000/µL. O *eltrombopag* é uma pequena molécula orgânica que é um agonista do receptor da trombopoietina. É administrado por via oral; a dose inicial recomendada é 50 g por dia, titulada para 75 mg dependendo da resposta das plaquetas.

Fármacos efetivos na deficiência de ferro e em outras anemias hipocrômicas

FERRO E SAIS DE FERRO

A deficiência de ferro constitui a causa nutricional mais comum de anemia nos humanos. Pode ser causada pelo aporte inadequado de ferro, má absorção, perda de sangue ou aumento das necessidades, conforme observado durante a gravidez. Quando grave, a deficiência resulta em anemia microcítica hipocrômica característica. Além do seu papel na hemoglobina, o ferro também é um componente essencial da mioglobina; das enzimas que contêm heme (como os citocromos, a catalase e a peroxidase) e das enzimas metaloflavoproteínas (p. ex. a xantina oxidase e α -glicerofosfato oxidase). A deficiência de ferro pode afetar o metabolismo no músculo, independentemente do efeito da anemia sobre o suprimento de oxigênio. Isso pode reduzir a atividade das enzimas mitocondriais que dependem do ferro. A deficiência de ferro também foi associada a problemas de comportamento e aprendizagem em

crianças, a anormalidades no metabolismo das catecolaminas e, possivelmente, a comprometimento da produção de calor.

METABOLISMO DO FERRO. A reserva corporal de ferro distribui-se entre compostos essenciais que contêm ferro e o ferro em excesso, armazenado (Quadro 37-2).

QUADRO 37-2

Conteúdo corporal de ferro

	mg/kg DE MASSA CORPORAL	
	Homem	Mulher
Ferro essencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina e enzimas	6	5
Ferro de armazenamento	13	4
Total	50	37

A *hemoglobina* (Hb) domina a fração essencial. Cada molécula de Hb contém quatro átomos de ferro por molécula, totalizando 1,1 mg de ferro (20 μ mol) por mililitro de eritrócitos. Outras formas de ferro essencial incluem a mioglobina e uma variedade de enzimas dependentes de ferro hêmico e não hêmico. A *ferritina* é um complexo de armazenamento de proteína-ferro que ocorre na forma de moléculas individuais ou em agregados. A *apoferritina* (PM ~450 kDa) é composta de 24 subunidades polipeptídicas que formam uma camada externa, dentro da qual reside uma cavidade de armazenamento para o fosfato de óxido férrico hidratado polinuclear. Mais de 30% do peso da ferritina podem consistir em ferro (4.000 átomos de ferro por molécula de ferritina). A ferritina em agregados, conhecida como *hemossiderina*, é visível à microscopia óptica e constitui cerca de um terço das reservas normais. Os dois locais predominantes de armazenamento do ferro são o sistema reticuloendotelial e os hepatócitos.

A troca interna de ferro é efetuada pela proteína plasmática, a *transferrina*, uma β_1 -glicoproteína de 76 kDa que possui dois locais de ligação para o ferro

férrico. O ferro é liberado da transferrina em locais intracelulares através de receptores específicos de transferrina na membrana plasmática. O complexo ferro-transferrina liga-se ao receptor, e o complexo ternário é internalizado por meio de poços revestidos com clatrina por endocitose mediada pelo receptor. Uma ATPase bombeadora de prótons reduz o pH do compartimento vesicular intracelular (os endossomas) para aproximadamente 5,5. Subsequentemente, o ferro dissocia-se e o receptor retorna com a apotransferrina até a superfície celular, em que ela é liberada no meio extracelular. As células regulam a expressão dos receptores de transferrina e da ferritina intracelular em resposta ao suprimento de ferro. A síntese dos receptores de apoferritina e de transferrina é regulada na pós-transcrição por duas proteínas reguladoras de ferro 1 e 2 (IRP1 e IRP2). Essas IRPs são proteínas ligantes do RNA citosólicas que se ligam a elementos reguladores do ferro (IREs) presentes nas regiões 5' e 3' não traduzidas do mRNA que codificam os receptores da apoferritina e transferrina, respectivamente. A ligação dessas IRPs ao 5' IRE do mRNA da apoferritina reprime a tradução, enquanto a ligação ao 3' IRE do mRNA que codifica os receptores da transferrina potencializa a estabilidade da transcrição, aumentando, assim, a produção da proteína.

O fluxo de ferro por meio do plasma atinge um total de 30-40 mg/dia no adulto (cerca de 0,46 mg/kg do peso corporal). A principal circulação interna do ferro envolve o éritron e as células reticuloendoteliais (Figura 37-3). Cerca de 80% do ferro no plasma dirigem-se à medula eritroide, em que são acondicionados em eritrócitos novos, que normalmente circulam durante cerca de 120 dias antes de serem catabolizados pelo sistema reticuloendotelial. Nesse momento, uma fração do ferro retorna imediatamente ao plasma, ligada à transferrina, enquanto outra porção é incorporada nas reservas de ferritina das células reticuloendoteliais e retorna à circulação de modo mais gradual. Na presença de anormalidades na maturação dos eritrócitos, a fração predominante do ferro assimilada pela medula eritroide pode localizar-se rapidamente nas células reticuloendoteliais à medida que os precursores eritroides defeituosos são degradados, processo denominado *eritropoiese ineficaz*. A taxa de renovação do ferro no plasma pode ser reduzida à metade ou mais na aplasia eritroide, sendo todo o ferro dirigido aos hepatócitos para armazenamento.

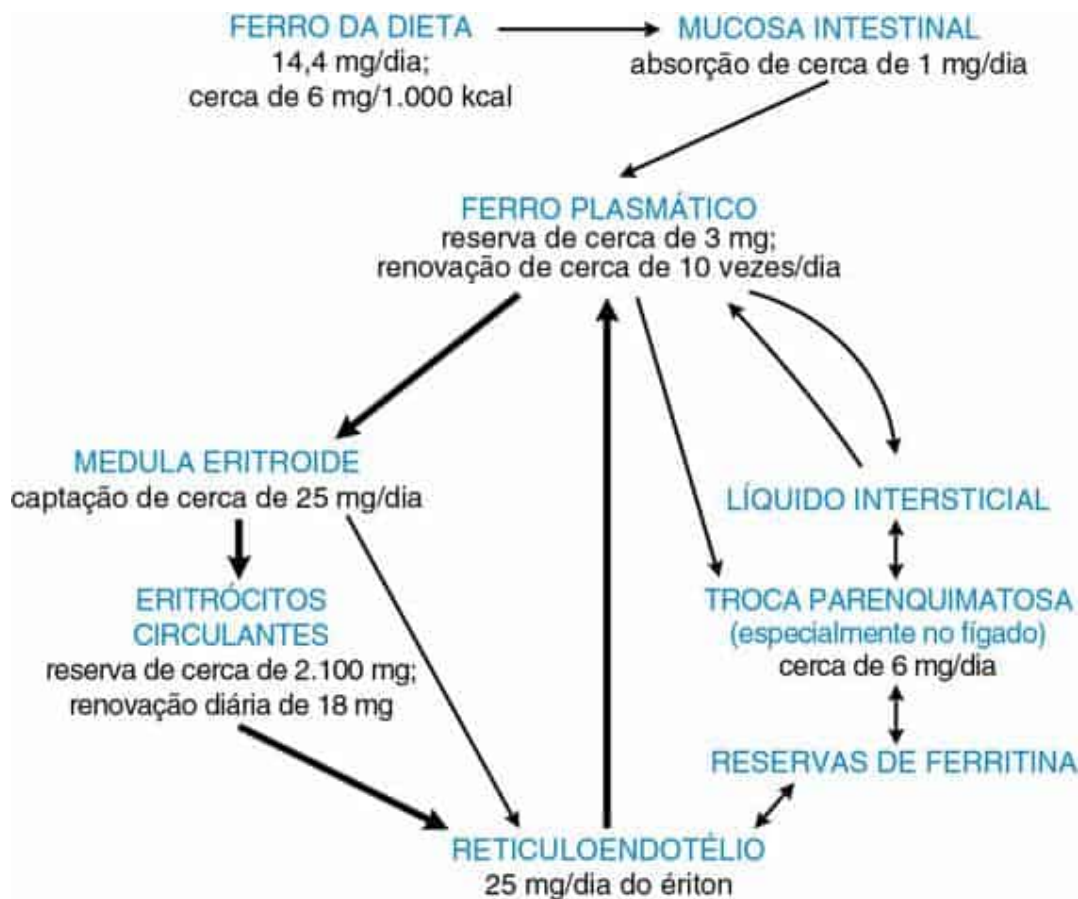


Figura 37-3 Vias do metabolismo do ferro nos seres humanos (com omissão de sua excreção).

Os humanos conservam seus estoques de ferro de forma notável. Apenas 10% do total são perdidos por ano por um homem normal, (ou seja, cerca de 1 mg/dia). Dois terços desse ferro são excretados pelo trato gastrointestinal (GI) na forma de eritrócitos extravasados, ferro na bile e ferro nas células da mucosa esfoliadas. O restante responde por pequenas quantidades de ferro na pele descamada e na urina. Ocorrem perdas adicionais de ferro nas mulheres devido à menstruação. Embora a perda média em mulheres que menstruam seja de cerca de 0,5 mg/dia, 10% das mulheres perdem > 2 mg/dia durante o ciclo menstrual. A gravidez e a lactação impõem uma necessidade ainda maior de ferro (Quadro 37-3). Outras causas de perda de ferro incluem a doação de sangue, o uso de agentes anti-inflamatórios que causam sangramento da mucosa gástrica e doença GI com sangramento associado.

QUADRO 37-3

Necessidades de ferro durante a gravidez

	MÉDIA (mg)	FAIXA (mg)
Perda externa de ferro	170	150-200
Expansão da massa eritrocitária	450	200-600
Ferro fetal	270	200-370
Ferro na placenta e no cordão umbilical	90	30-170
Perda de sangue durante o parto	150	90-310
Necessidade total ^a	980	580-1.340
Custo da gravidez ^b	680	440-1.050

^aA perda de sangue no parto não está incluída.

^bFerro perdido pela mãe; a expansão da massa eritrocitária não está incluída.

Fonte: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968, 203:407–412. Utilizado com autorização. © Copyright 1968 American Medical Association. Todos os direitos reservados.

As perdas fisiológicas limitadas de ferro reforçam a importância primária da absorção como determinante do conteúdo de ferro corporal. Após a acidificação e a digestão parcial do alimento no estômago, o ferro é apresentado à mucosa intestinal na forma de ferro inorgânico ou ferro hêmico. Uma ferriductase, citocromo B duodenal (Dcytb), localizada na superfície luminal das células absorptivas do duodeno e da parte proximal do intestino reduz o ferro para o estado ferroso, que é o substrato para o *transportador 1 do metal (íon) divalente* (DMT1). O DMT1 transporta o ferro pela membrana basolateral, quando ele é captado por outro transportador a *ferroportina* (Fpn; SLC40A1) e, então, reoxidado para Fe³⁺, principalmente pela *hephaestina* (HP, HEPH), uma ferroxidase transmembranal dependente do cobre. A apotransferrina (Tf) se liga ao ferro (Fe³⁺) oxidado resultante.

NECESSIDADES DE FERRO E DISPONIBILIDADE DO FERRO DIETÉTICO. O homem adulto só necessita de 13 µg/kg/dia (~ 1 mg), enquanto a mulher que menstrua necessita de cerca de 21 µg/kg/dia (~ 1,4 mg). Nos últimos dois trimestres de gestação, as necessidades aumentam para cerca de 80µg/kg/dia (5-6 mg), e os lactentes têm necessidades semelhantes em virtude de seu rápido crescimento (Quadro 37-4).

QUADRO 37-4**Ingestão e absorção diárias de ferro**

INDIVÍDUO	NECESSIDADE DE FERRO, (µg/kg)	FERRO DISPONÍVEL EM UMA DIETA DEFICIENTE — DIETA BOA (µg/kg)	FATOR DE SEGURANÇA, FERRO DISPONÍVEL/NECESSIDADE
Lactente	67	33-66	0,5-1
Criança	22	48-96	2-4
Adolescente (sexo masculino)	21	30-60	1,5-3
Adolescente (sexo feminino)	20	30-60	1,5-3
Adulto (homem)	13	26-52	2-4
Adulto (mulher)	21	18-36	1-2
Da metade da gravidez até o final	80	18-36	0,22-0,45

Os números nas colunas 2 e 3 estão relacionados a absorção de ferro pelo trato GI em µg/kg corporal. Como foi indicado na Figura 37-3, apenas, cerca de 1 mg é absorvido de 14,4 mg de ferro dietético ofertado ao trato GI diariamente. Ver o texto sobre os fatores que influenciam a absorção de ferro e a absorção diferencial do ferro heme *versus* ferro não heme.

A diferença entre o suprimento dietético e as necessidades é refletida no tamanho das reservas de ferro, baixas ou ausentes, quando o equilíbrio de ferro se encontra precário, enquanto se mostram altas quando esse equilíbrio é favorável. Dessa forma, as reservas de ferro são desprezíveis nos lactentes depois do terceiro mês de vida e nas mulheres grávidas depois do primeiro trimestre. As mulheres que menstruam apresentam cerca de um terço das reservas de ferro observadas em homens adultos (Quadro 37-2).

Embora o conteúdo de ferro da dieta seja importante, sua biodisponibilidade no alimento tem maior importância nutricional. O ferro do heme, que representa, apenas, 6% do ferro dietético, está muito mais disponível, e sua absorção não depende da composição da dieta; constituindo 30% do ferro absorvido. Entretanto, a fração não hêmica representa, de longe, a maior quantidade de ferro dietético ingerida por indivíduos economicamente desfavorecidos. Em uma dieta vegetariana, o ferro não hêmico é muito pouco absorvido devido à ação inibitória de uma variedade de componentes dietéticos, particularmente fosfatos. O ácido ascórbico e a carne facilitam a absorção do ferro não hêmico. O ascorbato forma complexos e/ou reduz o íon férrico a ferroso. Nos países desenvolvidos, a dieta normal do adulto contém aproximadamente 6 mg de ferro por 1.000 calorias, proporcionando um aporte diário médio de ferro de 12-20 mg no homem adulto e de 8-15 mg na mulher adulta. Os alimentos ricos em ferro (> 5 mg/100 g) incluem carnes de órgãos, como o fígado e o coração, lêvedo de cerveja, gérmen de trigo, gema do ovo, ostras e certos feijões secos e frutas; os alimentos pobres em ferro (< 1 mg/100 g) incluem o leite e seus derivados e a maioria dos vegetais não verdes. O ferro também pode ser adicionado pelo cozimento do alimento em panelas de ferro. Assim, a avaliação do ferro dietético disponível deve incluir tanto a quantidade de ferro ingerida quanto a estimativa de sua disponibilidade.

DEFICIÊNCIA DE FERRO. A prevalência da anemia ferropriva nos EUA é da ordem de 1-4% e depende do estado econômico da população. Nos países em desenvolvimento, até 20-40% dos lactentes e das gestantes podem ser afetados. Foi obtido um melhor equilíbrio do ferro com a prática de enriquecimento da farinha, o uso de fórmulas lácteas enriquecidas com ferro para lactentes e prescrição de suplementos de ferro medicinal durante a gravidez.

A anemia ferropriva é causada pela ingestão dietética de ferro inadequada para suprir as necessidades normais (deficiência nutricional de ferro), da perda de sangue ou de alguma interferência na absorção do ferro. A deficiência de ferro mais grave resulta da perda de sangue, seja pelo trato GI ou, nas mulheres, pelo útero. Por fim, o tratamento dos pacientes com eritropoietina pode resultar em deficiência funcional de ferro. A deficiência de ferro em lactentes e crianças de pouca idade pode levar a distúrbios do comportamento e comprometer o desenvolvimento, o que pode não ser totalmente reversível. Nas crianças, a deficiência de ferro também pode levar

a risco aumentado de toxicidade do chumbo secundária à pica e a um aumento na absorção de metais pesados. Os prematuros e lactentes com baixo peso ao nascimento correm maior risco de desenvolver deficiência de ferro, particularmente, se não forem amamentados e/ou não receberem fórmulas lácteas enriquecidas com ferro. Depois dos 2-3 anos de idade, a necessidade de ferro declina até a adolescência, quando o rápido crescimento combinado a hábitos dietéticos irregulares novamente aumenta o risco de deficiência de ferro. As adolescentes correm maior risco; a ingestão dietética de ferro pela maioria das meninas entre 11-18 anos de idade é insuficiente para suprir as necessidades.

TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS GERAIS. A resposta da anemia ferropriva à ferroterapia é influenciada por diversos fatores, incluindo a gravidade da anemia, capacidade do paciente de tolerar e absorver o ferro medicinal, bem como a presença de outras doenças complicantes. A eficiência terapêutica é mais bem avaliada pelo consequente aumento observado na taxa de produção dos eritrócitos. A magnitude de a resposta medular à ferroterapia é proporcional à gravidade da anemia (nível de estimulação da eritropoietina) e à quantidade de ferro apresentada aos precursores da medula óssea.

TERAPIA COM FERRO ORAL. O sulfato ferroso administrado por via oral constitui o tratamento de escolha da deficiência de ferro. A absorção dos sais ferrosos é cerca de três vezes a dos sais férricos. As variações do sal ferroso em particular têm relativamente pouco efeito sobre a biodisponibilidade, o sulfato, fumarato, succinato, gliconato, aspartato e outros sais ferrosos e o complexo polissacarídeo-ferriidrito são absorvidos aproximadamente na mesma quantidade.

Outros compostos de ferro são usados no enriquecimento de alimentos. O ferro reduzido (ferro metálico, ferro elementar) é tão eficaz quanto o sulfato ferroso, contanto que o material empregado tenha partículas de pequeno tamanho. O ferro reduzido de partículas grandes e os sais de fosfato de ferro apresentam biodisponibilidade muito menor. Foi constatado que o edetato férrico possui boa disponibilidade e tem vantagens na manutenção do aspecto e do sabor normais do alimento. O aspecto importante é a quantidade de ferro nos comprimidos de ferro. É também essencial que o revestimento do comprimido se dissolva rapidamente no estômago. As preparações de

liberação lenta estão disponíveis, mas a absorção de tais preparações varia. O ácido ascórbico (≥ 200 mg) aumenta a absorção do ferro medicinal em pelo menos 30%. Entretanto, o aumento de sua captação está associado à elevação significativa na incidência de efeitos colaterais. É desaconselhável utilizar preparações que contenham outros compostos com ações terapêuticas próprias, como a vitamina B₁₂, folato ou cobalto, visto que a resposta do paciente à combinação não pode ser facilmente interpretada.

A dose média para o tratamento da anemia ferropriva consiste em cerca de 200 mg/dia de ferro (2-3 mg/kg), administrados em três doses iguais de 65 mg. As crianças que pesam 15-30 kg podem tomar metade da dose média do adulto, enquanto as crianças de pouca idade, e os lactentes podem tolerar doses relativamente grandes de ferro, como, por exemplo, 5 mg/kg. Quando o objetivo é prevenir a deficiência de ferro em mulheres grávidas, por exemplo, a administração de doses de 15-30 mg de ferro por dia é adequada. A biodisponibilidade do ferro é reduzida pela presença de alimentos e antiácidos administrados simultaneamente. Para estimular uma resposta rápida ou combater o sangramento contínuo, podem-se administrar até 120 mg de ferro, 4 vezes/dia. A duração do tratamento é determinada pela taxa de recuperação da hemoglobina (Quadro 37-5) e pelo desejo de criar reservas de ferro.

QUADRO 37-5

Resposta média ao ferro oral

DOSE TOTAL DE FERRO (mg/dia)	ABSORÇÃO ESTIMADA		AUMENTO DA HEMOGLOBINA NO SANGUE (g/L/dia)
	%	mg	
35	40	14	0,7
105	24	25	1,4
195	18	35	1,9
390	12	45	2,2

EFEITOS INDESEJÁVEIS DAS PREPARAÇÕES ORAIS DE FERRO. Os efeitos colaterais observados são pirose, náuseas, desconforto gástrico superior e diarreia ou constipação. Uma boa conduta consiste em iniciar a terapia em

uma pequena dose, demonstrar a ausência de sintomas nesse nível e, a seguir, aumentar gradualmente a dose até o nível desejado. Apenas os indivíduos com distúrbios subjacentes que aumentam a absorção de ferro correm risco de desenvolver sobrecarga de ferro (hemocromatose).

INTOXICAÇÃO POR FERRO. Os sais ferrosos em grandes quantidades são tóxicos; entretanto, os casos fatais são raros em adultos. A maioria das mortes ocorre em crianças, particularmente entre 12 e 24 meses de idade. Uma pequena quantidade de apenas 1-2 g de ferro pode causar morte; entretanto, são ingeridos 2-10 g nos casos fatais. Todas as preparações de ferro devem ser guardadas em frascos à prova de crianças. Os sinais e sintomas de envenenamento grave podem surgir em 30 min após a ingestão do preparado, ou podem ocorrer mais tardiamente, depois de várias horas. Consistem em dor abdominal, diarreia ou vômitos do conteúdo gástrico marrom ou sanguinolento contendo pílulas. Os sintomas que causam maior preocupação incluem palidez ou cianose, cansaço, sonolência, hiperventilação devido à acidose e colapso cardiovascular. Caso não ocorra morte em 6 h, pode-se observar um período transitório de aparente recuperação, seguido de morte em 12-24 h. A lesão corrosiva do estômago pode resultar em estenose pilórica ou cicatrizes gástricas. Na avaliação de uma criança que possa ter ingerido ferro, pode ser feito um teste de coloração para ferro do conteúdo gástrico com determinação de emergência da concentração plasmática de ferro. Se essa última for $< 63 \mu\text{mol}$ (3,5 mg/L), a criança não correrá perigo imediato. Entretanto, deve-se induzir aos vômitos se houver ferro no estômago, e obter uma radiografia para avaliar o número de comprimidos que ainda estão no intestino delgado (os comprimidos de ferro são radiopacos). Quando a concentração plasmática de ferro for superior à capacidade total de ligação do ferro ($63 \mu\text{mol}$; 3,5 mg/L), deve ser administrada *deferroxamina*, ([Capítulo 67](#)). O aspecto mais importante é a rapidez do estabelecimento do diagnóstico e da instituição da terapia. Com o tratamento precoce e efetivo, a mortalidade decorrente do envenenamento por ferro pode ser reduzida de 45% para cerca de 1%. A deferiprona é um quelante de ferro oral aprovado para tratar superdose de ferro causada por transfusões de sangue em pacientes com talassemia.

TERAPIA COM FERRO PARENTERAL. Quando a terapia com ferro oral não tem sucesso, a administração parenteral de ferro pode constituir uma alternativa eficaz. As indicações comuns incluem má absorção de ferro (p. ex., espru e

síndrome do intestino curto), intolerância grave ao ferro oral, como suplemento rotineiro da nutrição parenteral total, e pacientes tratados com eritropoietina. O ferro parenteral também tem sido administrado a pacientes e mulheres grávidas com deficiência de ferro para criar reservas desse elemento, o que levaria meses se fosse utilizada a via oral.

A taxa de resposta da hemoglobina é determinada pelo equilíbrio entre a gravidade da anemia (o nível de estímulo da eritropoietina) e o suprimento de ferro da medula óssea oriundo de sua absorção e das reservas do elemento. Quando uma grande dose intravenosa de ferrodextrano é administrada a um paciente com anemia grave, a resposta hematológica pode exceder a observada com ferro oral durante 1-3 semanas. Subsequentemente, entretanto, a resposta não é melhor do que a observada com ferro oral.

A terapia com ferro parenteral deve ser usada apenas quando for claramente indicada, pois pode ocorrer hipersensibilidade aguda, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides. Outras reações ao ferro intravenoso incluem dor de cabeça, mal-estar, febre, linfadenopatia generalizada, artralhas, urticária e em alguns pacientes com artrite reumatoide, a exacerbação da doença. Existem quatro formulações de ferro disponíveis nos EUA. Elas são ferrodextrano, gliconato férrico de sódio, ferromoxitol e ferro-sacarose. O ferromoxitol é uma nanopartícula de óxido de ferro superparamagnético revestido com carboidrato semissintético aprovado para tratamento de anemia ferropriva em pacientes com doença renal crônica. As indicações para as preparações de ferrodextrano incluem o tratamento de qualquer paciente com deficiência e intolerância ao ferro documentada ou sem resposta ao ferro oral. Em contrapartida, as indicações para o gliconato férrico e ferro-sacarose são limitadas a pacientes com doença renal crônica.

Ferrodextrano. A injeção de ferrodextrano é uma solução coloidal de oxiidróxido férrico complexado com dextrano polimerizado (peso molecular cerca de 180.000 Da), que contém 50 mg/mL de ferro elementar. O uso de ferrodextrano de baixo peso molecular reduz a incidência de toxicidade relativa a observada com preparações de alto peso molecular. O ferrodextrano pode ser administrado por injeção intravenosa (via preferida) ou intramuscular. Quando administrado por via intravenosa em uma dose < 500 mg, o complexo de ferrodextrano sofre depuração exponencial com meia-vida plasmática de 6 h. Com a administração intravenosa de ≥ 1 g como dose total, a depuração pelas células reticuloendoteliais é constante, da ordem de 10-20 mg/horas.

A injeção intramuscular de ferrodextrano só deve ser iniciada após uma dose teste de 0,5 mL (25 mg de ferro). Se não for observada reação adversa, as injeções poderão ser continuadas. Normalmente, a dose diária não deve ultrapassar 0,5 mL (25 mg de ferro) para lactentes pesando < 4,5 kg, 1 mL (50 mg de ferro) para crianças com peso < 9 kg e 2 mL (100 mg de ferro) para os outros pacientes. Entretanto, as reações locais e a preocupação quanto à possível ocorrência de alteração maligna no local de injeção tornam a administração intramuscular inapropriada exceto quando a via intravenosa é inacessível. O paciente deve ser observado à procura de sinais de anafilaxia imediata, bem como durante 1 hora após a injeção para detectar sinais de instabilidade vascular ou de hipersensibilidade, incluindo angústia respiratória, hipotensão, taquicardia ou dor nas costas ou no tórax. São também observadas reações de hipersensibilidade tardia, particularmente em pacientes com artrite reumatoide ou história de alergia. Pode surgir febre, mal-estar, linfadenopatia, artralrias e urticária dentro de vários dias ou semanas após a injeção, com persistência dessas reações durante um período prolongado de tempo. Por isso, o ferrodextrano deve ser utilizado com muito cuidado em pacientes com artrite reumatoide ou outras doenças do tecido conectivo, bem como durante a fase aguda de doença inflamatória. Uma vez documentada a ocorrência de hipersensibilidade, deve-se abandonar a terapia com ferrodextrano. Com doses repetidas de ferrodextrano — particularmente múltiplas infusões de dose total, como as utilizadas algumas vezes no tratamento do sangramento GI crônico —, o acúmulo de reservas de ferrodextrano de metabolismo lento nas células reticuloendoteliais pode ser impressionante. O nível plasmático de ferritina também pode aumentar e atingir valores associados aos da sobrecarga de ferro. Entretanto, parece ser prudente suspender o fármaco sempre que houver elevação dos níveis plasmáticos de ferritina acima de 800 µg/L.

Gliconato férrico de sódio. O gliconato férrico de sódio é uma preparação de ferro intravenosa com tamanho molecular de ~ 295.000 Da e osmolalidade de 990 mOsm/kg⁻¹. A administração de gliconato férrico em doses que variam de 62,5-125 mg durante a hemodiálise está associada a uma saturação de transferrina excedendo 100%. Diferente do ferrodextrano, que requer o processamento pelos macrófagos que pode levar várias semanas, cerca de 80% do gliconato férrico de sódio é liberado para transferrina em 24 h. Ele também tem um menor risco de induzir reações anafiláticas graves em relação ao ferrodextrano.

Ferro-sacarose. O ferro-sacarose é um complexo de hidróxido de ferro (III) polinuclear com sacarose. Após a administração intravenosa, o complexo é capturado pelo sistema reticuloendotelial, onde ele se dissocia em ferro e sacarose. O ferro-sacarose é, geralmente, administrado em doses diárias de 100-200 mg em um período de 14 dias para uma dose total acumulada de 1.000 mg. Como o gliconato férrico de sódio, o ferro-sacarose parece ser mais bem tolerado e causar menos eventos adversos do que o ferrodextrano. Esse agente é aprovado pelo FDA para o tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica.

COBRE

O cobre tem propriedades redox semelhantes às do ferro, o qual é simultaneamente essencial e potencialmente tóxico para as células. As células praticamente não têm cobre livre, pelo contrário, o cobre é armazenado por metalotioneínas e distribuído por carreadores especializados para locais que usam suas propriedades redox.

É extremamente raro observar deficiência de cobre. Mesmo nos estados clínicos associados à hipocupremia (espru, doença celíaca e síndrome nefrótica), os efeitos da deficiência de cobre geralmente não são demonstráveis. Foi descrita a ocorrência de anemia por deficiência de cobre em indivíduos submetidos à cirurgia de derivação intestinal, em pacientes que recebem nutrição parenteral, em lactentes desnutridos e em pacientes que ingerem quantidades excessivas de zinco. A deficiência de cobre interfere na absorção de ferro e na sua liberação das células reticuloendoteliais. Nos seres humanos, os achados mais evidentes eram leucopenia, particularmente granulocitopenia, e anemia. As concentrações plasmáticas de ferro são variáveis, e a anemia nem sempre é microcítica. Quando é observada baixa concentração plasmática de cobre na presença de leucopenia e anemia, é conveniente realizar uma prova terapêutica com cobre. Foram administradas doses diárias de até 0,1 mg/kg de sulfato cúprico por via oral, podendo-se adicionar 1 ou 2 mg/dia à solução de nutrientes para administração parenteral.

PIRIDOXINA. Pacientes com a anemia sideroblástica hereditária ou adquirida apresentam síntese da hemoglobina prejudicada e acumulam ferro nas mitocôndrias perinucleares das células precursoras eritroides, chamadas de sideroblastos em anel. A terapia oral com piridoxina tem benefício

comprovado na correção das anemias sideroblásticas associadas aos agentes tuberculostáticos isoniazida e pirazinamida, que atuam como antagonistas da vitamina B₆. A administração de uma dose diária de 50 mg de piridoxina corrige por completo o defeito, sem interferir no tratamento, e, com frequência, recomenda-se uma suplementação rotineira de piridoxina ([Capítulo 56](#)). Se a piridoxina for administrada para corrigir a anormalidade sideroblástica associada à administração de levodopa, a eficiência deste último no controle da doença de Parkinson diminuirá. A terapia com piridoxina não corrige as anormalidades sideroblásticas provocadas pelo cloranfenicol ou pelo chumbo. Em geral, os pacientes com anemia sideroblástica adquirida idiopática não conseguem responder à piridoxina oral, e os indivíduos que parecem ter anemia responsiva à piridoxina necessitam de terapia prolongada com grandes doses da vitamina, de 50-500 mg/dia.

RIBOFLAVINA. Nos humanos, o aparecimento espontâneo de aplasia eritroide devido à deficiência de riboflavina é, sem dúvida alguma, raro, se é que realmente ocorre. Entretanto, parece razoável incluir a riboflavina no controle nutricional dos pacientes com desnutrição generalizada.

Vitamina B₁₂, ácido fólico e tratamento das anemias megaloblásticas

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são componentes indispensáveis na dieta. A deficiência de uma dessas vitaminas compromete a síntese do DNA em qualquer célula na qual ocorram replicação e divisão dos cromossomos. Como os tecidos com maior taxa de renovação celular são os que exibem as alterações mais radicais, o sistema hematopoiético é particularmente sensível à deficiência dessas vitaminas.

RELAÇÕES ENTRE A VITAMINA B₁₂ E O ÁCIDO FÓLICO. Os principais papéis da vitamina B₁₂ e do ácido fólico no metabolismo intracelular estão resumidos na Figura 37-4. A vitamina B₁₂ intracelular é mantida na forma de duas coenzimas ativas: a *metilcobalamina* e *desoxiadenosilcobalamina*.

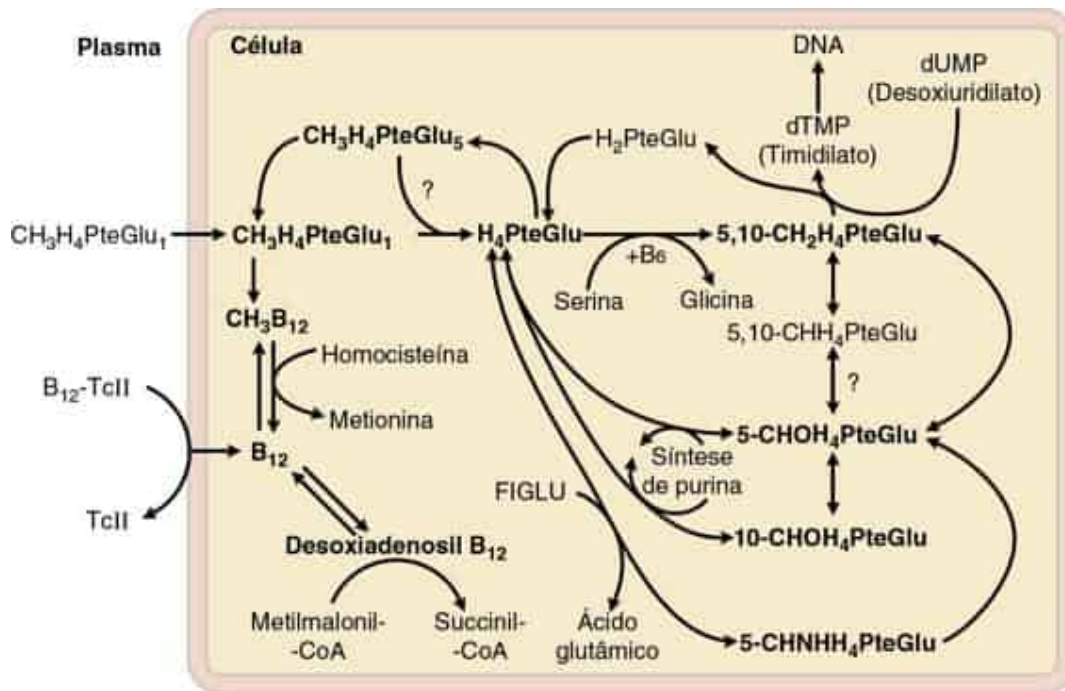


Figura 37-4 Inter-relações e papéis metabólicos da vitamina B₁₂ e do ácido fólico. Ver no texto a explicação, e a Figura 37-5 para as estruturas das várias coenzimas de folato. FIGLU, ácido formiminoglutâmico, que se origina do catabolismo da histidina; TcII, transcobalamina II; CH₃H₄PteGlu₁, metiltetraidrofolato.

A metilcobalamina (CH₃B₁₂) sustenta a reação da *metionina sintetase*, essencial para o metabolismo normal do folato. São utilizados grupos metila fornecidos pelo metiltetraidrofolato (CH₃H₄PteGlu₁) para formar a metilcobalamina que atua como doadora de grupos metila para a conversão da homocisteína em metionina. Essa interação folato-cobalamina é fundamental à síntese normal das purinas e pirimidinas, e, portanto, do DNA. A reação da metionina sintetase é responsável, em grande parte, pelo controle da reciclagem dos cofatores de folato; pela manutenção de concentrações intracelulares de folilpoliglutamatos; e, por meio da síntese da metionina e de seu produto, *S-adenosilmetionina* (SAM), pela manutenção de uma variedade de reações de metilação.

A desoxiadenosilcobalamina (desoxiadenosil B₁₂) é um cofator para a enzima mutase mitocondrial que cataliza a isomerização de 1-metilmalonil CoA em succinil CoA, uma reação importante no metabolismo dos

carboidratos e lipídeos. Essa reação não tem relação direta com as vias metabólicas que envolvem o folato.

Como o metiltetraidrofolato constitui o principal congênere do folato fornecido às células, a transferência do grupo metila para a cobalamina é essencial para o suprimento adequado de tetraidrofolato ($\text{H}_4\text{PteGlu}_1$). O tetraidrofolato é um precursor na formação de folilpoliglutamatos intracelulares; além disso, atua como aceptor de uma unidade de um carbono na conversão da serina em glicina com a consequente formação de 5,10-metilenotetraidrofolato ($5,10\text{-CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$). O último derivado doa o grupo metileno ao desoxiuridilato (dUMP) para a síntese do timidilato (dTMP) — uma reação extremamente importante na síntese do DNA. No processo, o $5,10\text{-CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$ é convertido em di-hidrofolato (H_2PteGlu). O ciclo completa-se, então, com a redução do H_2PteGlu a H_4PteGlu pela di-hidrofolato redutase, a etapa bloqueada por antagonistas do folato, como o metotrexato ([Capítulo 61](#)). Como mostra a Figura 37-4, outras vias também levam à síntese do 5,10-metilenotetraidrofolato. Essas vias são importantes no metabolismo do ácido formiminoglutâmico (FIGLU), bem como das purinas e pirimidinas.

Na presença de deficiência de vitamina B_{12} ou de folato, a síntese diminuída da metionina e SAM interfere na biossíntese das proteínas, em várias reações de metilação e na síntese das poliaminas. Além disso, a célula responde à deficiência ao redirecionar as vias metabólicas do folato para suprir quantidades crescentes de metiltetraidrofolato, o que tende a preservar as reações de metilação essenciais à custa da síntese do ácido nucleico. Na deficiência de vitamina B_{12} , a atividade da metilenotetraidrofolato redutase aumenta, orientando os folatos intracelulares disponíveis para o reservatório de metiltetraidrofolato (não indicado na Figura 37-4). A seguir, o metiltetraidrofolato é retido pela ausência de vitamina B_{12} em quantidade suficiente para aceitar e transferir grupos metila, e as etapas subsequentes no metabolismo do folato, que exigem tetraidrofolato, ficam privadas do substrato. Esse processo constitui a base comum para o desenvolvimento de anemia megaloblástica com deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico.

Os mecanismos responsáveis pelas lesões neurológicas da deficiência de vitamina B_{12} não estão totalmente compreendidos. A lesão da bainha de mielina constitui a lesão mais evidente nessa neuropatia. Tal observação

levou à sugestão inicial de que a reação da metilmalonil CoA mutase, dependente de desoxiadenosil B₁₂, uma etapa no metabolismo do propionato, está relacionada com a anormalidade. Entretanto, outras evidências sugerem que é provável que a deficiência de metionina sintase e o bloqueio da conversão da metionina em SAM sejam os responsáveis.

VITAMINA B₁₂

Os humanos dependem de fontes exógenas de vitamina B₁₂ (Figura 37-5). Na natureza, as principais fontes consistem em certos microrganismos que crescem no solo, em esgotos, na água ou no lúmen intestinal de animais que sintetizam a vitamina. A necessidade nutricional diária, de 3-5 µg, deve ser obtida de produtos de origem animal na dieta. Existe uma quantidade de vitamina B₁₂ disponível nos legumes, contaminados por bactérias capazes de sintetizar a vitamina, e os vegetarianos frequentemente enriquecem suas dietas com uma grande variedade de vitaminas e minerais; desta forma os vegetarianos estritos raramente desenvolvem deficiência da vitamina B₁₂. Os termos *vitamina B₁₂* e *cianocobalamina* são utilizados de modo intercambiável como termos genéricos para todas as cobamidas ativas nos humanos. As preparações de vitamina B₁₂ para uso terapêutico contêm cianocobalamina ou hidroxocobalamina, porque apenas esses derivados mantêm a sua atividade após o armazenamento.

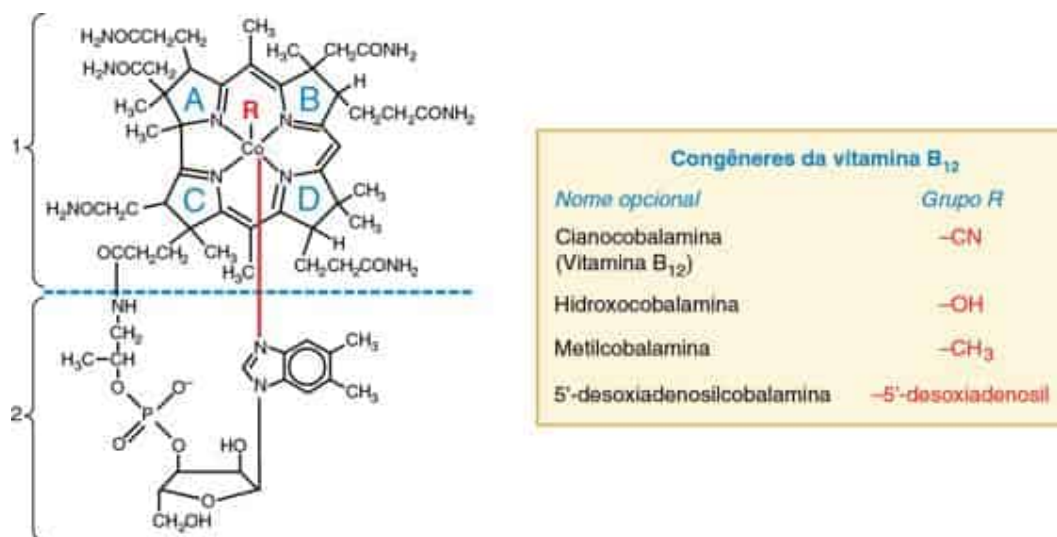


Figura 37-5 Estruturas e nomenclatura dos congêneres da vitamina B₁₂. A molécula da vitamina B₁₂ tem 3 partes principais:

1. Uma estrutura de anel semelhante ao grupo plano da porfirina com 4 anéis pirróis reduzidos (A-D) ligados ao átomo de cobalto central e extensivamente substituídos por resíduos de metila, acetamida e propionamida.
2. Um nucleotídeo 5,6-dimetilbenzimidazolil, que se liga em quase todos os ângulos do anel ao núcleo plano com ligações ao átomo de cobalto e a cadeia lateral de propionato do anel pirrol C.
3. Um grupo R variável - o mais importante de todos é encontrado nos compostos estáveis cianocobalamina e hidroxocobalamina e nas coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina.

FUNÇÕES METABÓLICAS. As coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina são essenciais para o crescimento e para a replicação das células. A metilcobalamina é necessária à conversão da homocisteína em metionina e seu derivado S-adenosilmetionina. Além disso, quando as concentrações de vitamina B₁₂ estão inadequadas, o folato é “aprisionado” na forma de metiltetraidrofolato, causando deficiência funcional de outras formas intracelulares necessárias de ácido fólico (Figura 37-4). As anormalidades hematológicas observadas em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ são causadas por esse processo. A 5-desoxiadenosilcobalamina é necessária ao rearranjo da metilmalonil CoA a succinil CoA (Figura 37-4).

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, ELIMINAÇÃO E NECESSIDADES DIÁRIAS. Na presença de ácido gástrico e proteases pancreáticas, a vitamina B₁₂ da dieta é liberada do alimento e da proteína de ligação salivar, ligando-se ao fator intrínseco gástrico. Quando atinge o íleo, o complexo vitamina B₁₂-fator intrínseco interage com um receptor na superfície das células da mucosa, sendo ativamente transportado na circulação. Nos adultos, é raro observar a deficiência de vitamina B₁₂ como resultado da dieta deficiente propriamente dita; na verdade, reflete geralmente um defeito em um ou outro aspecto dessa complexa sequência de absorção (Figura 37-6). Os anticorpos dirigidos contra as células parietais ou contra o complexo do fator intrínseco também podem desempenhar um papel proeminente na produção de deficiência. Várias doenças intestinais podem interferir na absorção da vitamina, incluindo distúrbios pancreáticos (perda da secreção das proteases pancreáticas), proliferação bacteriana, parasitos intestinais, espru e lesão localizada das células da mucosa ileal por doença ou em consequência de cirurgia.

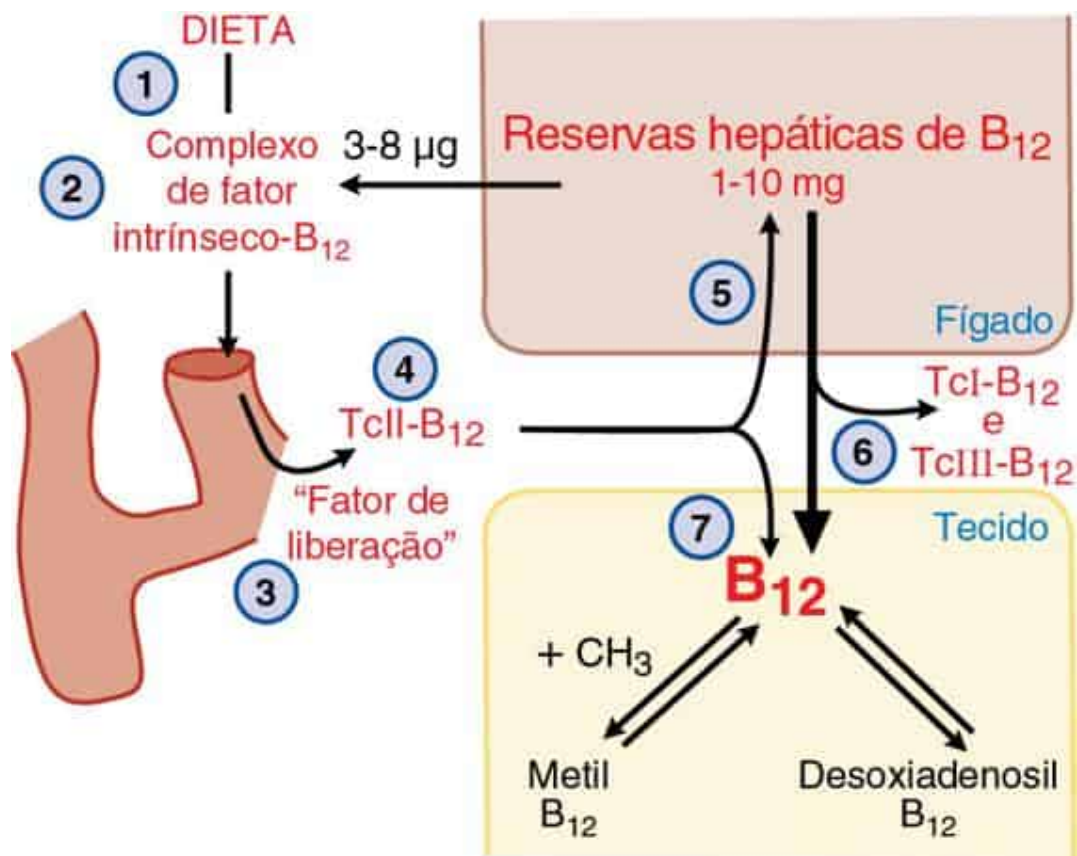


Figura 37-6 Absorção e distribuição da vitamina B₁₂. A deficiência de vitamina B₁₂ pode surgir de um defeito congênito ou adquirido em qualquer um dos seguintes pontos: (1) suprimento inadequado na dieta; (2) secreção inadequada de fator intrínseco (anemia perniciosa clássica); (3) doença ileal; (4) ausência congênita de transcobalamina II (TcII); ou (5) rápida depleção das reservas hepáticas em decorrência da interferência na reabsorção da vitamina B₁₂ excretada na bile. A utilidade das determinações das concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂ para estimar o suprimento disponível aos tecidos pode ser prejudicada pela presença de doença hepática; (6) aparecimento de quantidades anormais de transcobalaminas I e III (TcI e TcIII) no plasma. A formação de metilcobalamina requer um transporte normal (7) no interior das células e um suprimento adequado de ácido fólico na forma de CH₃H₄PteGlu₁.

Uma vez absorvida, a vitamina B₁₂ liga-se à transcobalamina II, uma betaglobulina plasmática, para ser transportada até os tecidos. O suprimento de vitamina B₁₂ disponível para os tecidos está diretamente relacionado ao tamanho do compartimento de reserva hepático e a quantidade da vitamina

ligada à transcobalamina II (Figura 37-6). A vitamina B₁₂ ligada à transcobalamina II sofre rápida depuração do plasma e distribui-se preferencialmente para as células parenquimatosas hepáticas. No adulto normal, até 90% das reservas corporais de vitamina B₁₂, de 1-10 mg, estão no fígado. A vitamina B₁₂ é armazenada na forma de coenzima ativa, com uma taxa de renovação de 0,5-8 µg/dia. O aporte diário recomendado da vitamina em adultos é de 2,4 µg. Aproximadamente, 3 µg de cobalaminas são secretados diariamente na bile, dos quais 50-60% não sofrem reabsorção. A interferência na reabsorção por doença intestinal pode causar depleção progressiva das reservas hepáticas da vitamina.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B₁₂. Essa deficiência é reconhecida clinicamente pelo seu impacto sobre os sistemas hematopoiético e nervoso. A sensibilidade do sistema hematopoiético está relacionada com a sua elevada taxa de renovação celular. Outros tecidos com altas taxas de renovação celular (p. ex., mucosa e epitélio cervical) também apresentam necessidades altas da vitamina. Com o resultado do suprimento inadequado de vitamina B₁₂, a replicação do DNA torna-se extremamente anormal. Quando uma célula-tronco hematopoiética está condicionada a sofrer uma série programada de divisões celulares, o defeito na replicação dos cromossomos resulta em uma incapacidade das células no processo de maturação para completar as divisões nucleares, enquanto a maturação citoplasmática prossegue em uma taxa relativamente normal, o que resulta na produção de células morfológicamente anormais e, em morte das células durante a maturação, fenômeno conhecido como *hematopoiese ineficaz*. A deficiência grave afeta todas as linhagens celulares, resultando em pancitopenia pronunciada.

Em geral, o diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂ pode ser estabelecido com base na determinação dos níveis séricos de vitamina B₁₂ e/ou ácido metilmalônico (que é ligeiramente mais sensível e tem sido utilizado para identificar a deficiência metabólica em pacientes com níveis séricos normais de vitamina B₁₂). Como parte do controle clínico de um paciente com anemia megaloblástica grave, pode ser feita uma prova terapêutica utilizando doses muito pequenas da vitamina para confirmar o diagnóstico. São efetuadas determinações seriadas da contagem dos reticulócitos, nível sérico de ferro e hematócrito para definir a recuperação

característica da produção normal de eritrócitos. O *teste de Schilling* pode ser utilizado para medir a absorção da vitamina e delinear o mecanismo da doença. Ao efetuar o referido teste, com ou sem adição de fator intrínseco, é possível discriminar entre a deficiência de fator intrínseco em si e a presença de doença ileal primária. *A deficiência de vitamina B₁₂ pode causar lesão irreversível do sistema nervoso.* Como a lesão neurológica pode ser dissociada das alterações no sistema hematopoiético, deve-se considerar a possibilidade da deficiência de vitamina B₁₂ em pacientes idosos com demência ou transtornos psiquiátricos, mesmo se não forem anêmicos.

TERAPIA COM VITAMINA B₁₂. A vitamina B₁₂ está disponível para injeção ou administração oral; as combinações com outras vitaminas e minerais também podem ser administradas pelas vias oral ou parenteral. A escolha de uma preparação depende sempre da causa da deficiência. Não se pode confiar na via oral de administração para a terapia efetiva do paciente com deficiência acentuada de vitamina B₁₂ e hematopoiese anormal ou déficits neurológicos. Por conseguinte, a preparação de escolha para o tratamento do estado de deficiência de vitamina B₁₂ é a cianocobalamina, que deve ser administrada por injeção intramuscular ou subcutânea. O uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico preciso e da compreensão dos seguintes princípios gerais de terapia:

- A vitamina B₁₂ só deve ser administrada de modo profilático quando houver probabilidade razoável de deficiência atual ou futura (ou seja, deficiência dietética em vegetarianos estritos, má absorção previsível de vitamina B₁₂ em pacientes submetidos à gastrectomia e certas doenças do intestino delgado). Quando a função GI está normal, pode-se indicar um suplemento profilático oral de vitaminas e minerais, incluindo a vitamina B₁₂. Caso contrário, o paciente deve receber injeções mensais de cianocobalamina.
- A relativa facilidade do tratamento com vitamina B₁₂ não deve impedir uma investigação completa da etiologia da deficiência. Em geral, o diagnóstico inicial é sugerido pela presença de anemia macrocítica ou de distúrbio neuropsiquiátrico inexplicado.
- A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Apesar da disponibilidade de um grande número de preparações multivitamínicas, o uso da terapia vitamínica “de chumbo grosso” pode ser perigoso no

tratamento da deficiência de vitamina B₁₂: pode-se administrar ácido fólico suficiente para produzir uma recuperação hematológica, que pode mascarar a deficiência contínua de vitamina B₁₂ e permitir o desenvolvimento de lesão neurológica ou sua progressão.

- Embora uma prova terapêutica clássica com pequenas quantidades de vitamina B₁₂ possa ajudar a confirmar o diagnóstico, os pacientes idosos com doença aguda podem não tolerar a demora na correção da anemia grave. Esses pacientes necessitam de transfusões sanguíneas suplementares e de terapia imediata com ácido fólico e vitamina B₁₂ para assegurar uma rápida recuperação.
- A terapia prolongada com vitamina B₁₂ deve ser avaliada em intervalos de 6-12 meses em pacientes que estão bem nos demais aspectos. A reavaliação deverá ser efetuada com maior frequência se houver alguma outra doença ou condição passível de aumentar as necessidades da vitamina (p. ex., gravidez).

ÁCIDO FÓLICO

O *ácido pteroilglutâmico* (PteGlu) (Figura 37-7) é a forma farmacêutica comum do ácido fólico. Mas ele não é o principal congênere do folato nos alimentos nem a coenzima ativa para o metabolismo intracelular. Após absorção, o PteGlu é rapidamente reduzido nas posições 5, 6, 7 e 8 a *ácido tetraidrofólico* (H₄PteGlu) que passa a atuar como aceptor de várias unidades de um carbono. Tais unidades ligam-se às posições 5 ou 10 do anel de pteridina, ou podem fazer uma ponte entre esses átomos, formando um novo anel de cinco membros. As formas da coenzima mais importantes, sintetizadas por essas reações, estão relacionadas na Figura 37-4 e cada uma delas desempenha um papel específico no metabolismo intracelular:

- *Conversão da homocisteína em metionina.* Essa reação necessita de CH₃H₄PteGlu como doador de metila e usa a vitamina B₁₂ como cofator.
- *Conversão da serina em glicina.* Tal reação requer tetraidrofolato como aceptor de um grupo metileno da serina e usa o fosfato de piridoxal como cofator. Resulta na formação de 5,10-CH₂H₄PteGlu, uma coenzima essencial para a síntese do timidilato.
- *Síntese do timidilato.* O 5,10-CH₂H₄PteGlu doa um grupo metileno e equivalentes redutores ao desoxiuridilato para a síntese do timidilato — etapa que limita a velocidade na síntese do DNA.

- *Metabolismo da histidina.* O $H_4PteGlu$ também atua como aceptor de um grupo formimino na conversão do ácido formiminoglutâmico em ácido glutâmico.
- *Síntese das purinas.* Duas etapas na síntese dos nucleotídeos de purina exigem a participação de $10-CH_2H_4PteGlu$ como o doador de grupo formila nas reações catalisadas pelas transformilases de ribotida: a formilação do ribonucleotídeo glicinamida e do ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Por meio dessas reações, os átomos de carbono nas posições 8 e 2, respectivamente, são incorporados ao anel de purina em formação.
- *Utilização ou geração de formato.* Essa reação reversível usa $H_4PteGlu$ e $10-CHOH_4PteGlu$.

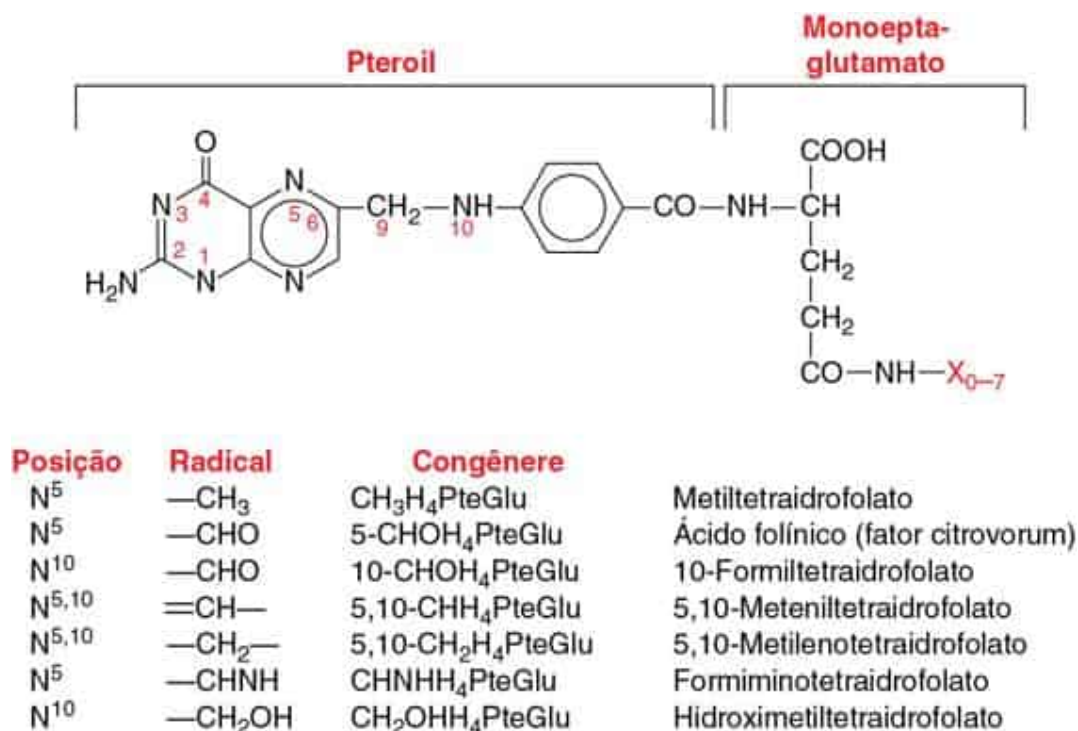


Figura 37-7 Estruturas e nomenclatura do ácido pteroilglutâmico (ácido fólico) e seus congêneres. O X representa resíduos adicionais de glutamato; os poliglutamatos constituem as formas ativas e de armazenamento da vitamina. O número de resíduos de glutamato é variável.

NECESSIDADES DIÁRIAS. Muitos alimentos são ricos em folatos, especialmente, os vegetais verdes frescos, o fígado, a levedura e algumas frutas. Entretanto,

o cozimento prolongado pode destruir até 90% do conteúdo de folato desses alimentos. Em geral, a dieta padrão nos EUA fornece 50-500 µg de folato absorvível por dia, embora os indivíduos com alto consumo de vegetais frescos e carnes possam ingerir até 2 mg/dia. No adulto normal, a ingestão diária recomendada é de 400 µg; mulheres grávidas ou durante a lactação, e pacientes com altas taxas de renovação celular (como os pacientes com anemia hemolítica) podem necessitar de 500-600 µg ou mais por dia. Para a prevenção de defeitos do tubo neural, recomenda-se uma ingestão diária de pelo menos 400 µg de folato nos alimentos ou na forma de suplementos, começando um mês antes da gravidez e prosseguindo durante pelo menos o primeiro trimestre. A suplementação de folato também está sendo considerada para os pacientes com níveis plasmáticos elevados de homocisteína.

ADME. A exemplo da deficiência de vitamina B₁₂, o diagnóstico e tratamento das deficiências de ácido fólico dependem do conhecimento das vias de transporte e do metabolismo intracelular da vitamina (Figura 37-8). Os folatos presentes nos alimentos estão, em grande parte, na forma de poliglutamatos reduzidos, e a absorção requer o transporte e a ação de uma *pteroilglutamil carboxipeptidase* associada às membranas das células da mucosa. A mucosa do duodeno e da parte proximal do jejuno é rica em *di-hidrofolato redutase* e tem a capacidade de metilar a maior parte do folato reduzido que é absorvido ou todo ele. Como a maior parte da absorção ocorre na porção proximal do intestino delgado, não é rara a ocorrência de deficiência de folato quando o jejuno está doente. Tanto o espru não tropical quanto o espru tropical constituem causas comuns de deficiência de folato e anemia megaloblástica.

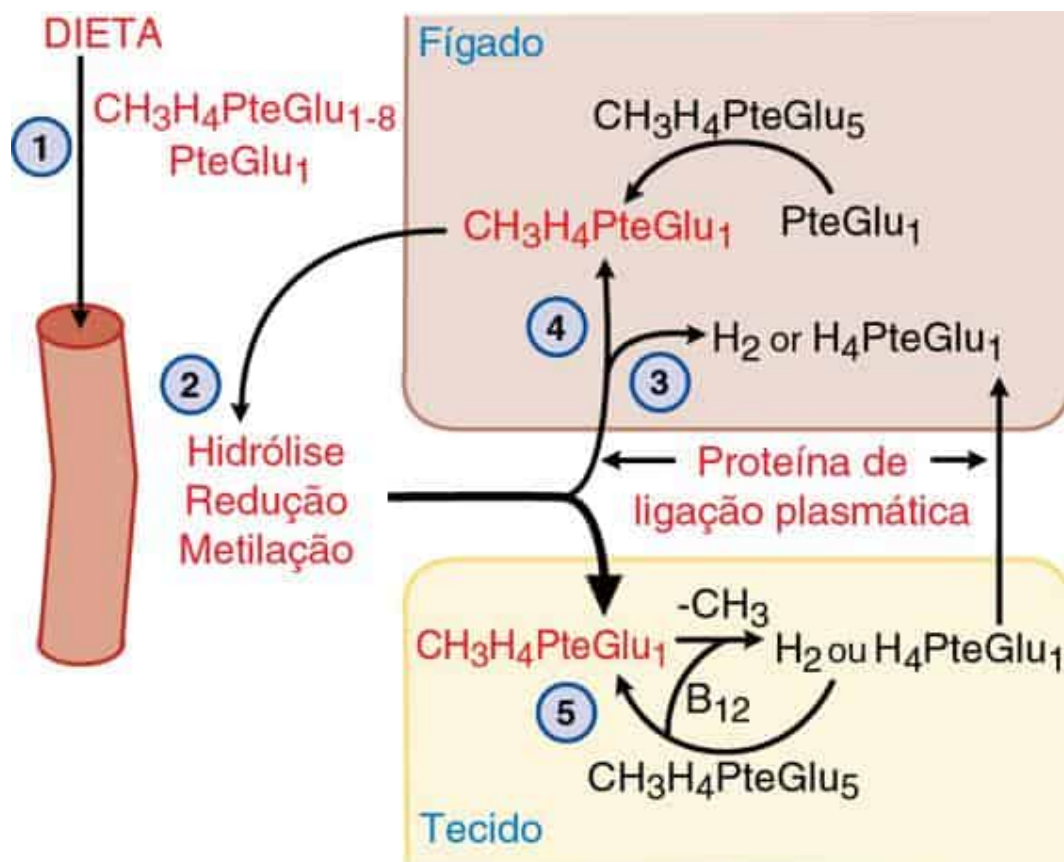


Figura 37-8 Absorção e distribuição dos derivados do folato. As fontes dietéticas de poliglutamatos de folato são hidrolisadas a monoglutamato, reduzidas e metiladas a $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ durante o transporte gastrointestinal. A deficiência de folato surge comumente de (1) suprimento dietético inadequado e (2) doença do intestino delgado. Em pacientes com uremia, alcoolismo ou hepatopatia, podem-se observar defeitos (3) na concentração das proteínas de ligação do folato no plasma e (4) no fluxo de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ na bile para reabsorção e transporte até os tecidos (ciclo entero-hepático do folato). Por fim, a deficiência de vitamina B₁₂ (5) “retém” o folato na forma de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$, diminuindo, assim, a disponibilidade de $\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ para o seu papel essencial na síntese das purinas e pirimidinas.

Uma vez absorvido, o folato é rapidamente transportado até os tecidos na forma de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$. Embora certas proteínas plasmáticas se liguem efetivamente aos derivados do folato, elas possuem maior afinidade por análogos não metilados. O papel dessas proteínas de ligação na homeostasia do folato não está esclarecido por completo. É possível detectar um aumento

da capacidade de ligação na deficiência de folato e em certos estados mórbidos, como uremia, câncer e alcoolismo. Os alimentos e o ciclo entero-hepático da vitamina mantêm um suprimento constante de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$. O fígado reduz e metila ativamente o PteGlu (e H_2 ou H_4PteGlu) e, a seguir, transporta o $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ na bile para reabsorção pelo intestino e suprimento subsequente aos tecidos. Essa via pode fornecer $\geq 200 \mu\text{g}$ de folato a cada dia para recirculação até os tecidos. A importância do ciclo entero-hepático é sugerida por estudos em animais que mostram rápida redução da concentração plasmática de folato após a drenagem da bile ou consumo de álcool, que aparentemente bloqueia a liberação de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ das células parenquimatosas hepáticas.

DEFICIÊNCIA DE FOLATO. Tal deficiência é uma complicação comum de doenças do intestino delgado que interfere na absorção do folato dos alimentos e na sua recirculação por meio do ciclo entero-hepático. No alcoolismo agudo ou crônico, a ingestão diária de folato nos alimentos pode estar gravemente restrita, e o ciclo entero-hepático da vitamina pode ficar comprometido em consequência dos efeitos tóxicos do álcool sobre as células parenquimatosas do fígado, constituindo a causa mais comum de eritropoiese megaloblástica por deficiência de folato; entretanto, é também a mais acessível à terapia, visto que a reinstituição de uma dieta normal é suficiente para superar o efeito do álcool. Os estados mórbidos que se caracterizam por elevada taxa de renovação celular, como as anemias hemolíticas, também podem ser complicados pela deficiência de folato. Além disso, os fármacos que inibem a di-hidrofolato redutase (p. ex., metotrexato e trimetoprima) ou que interferem na absorção e no armazenamento do folato nos tecidos (p. ex., certos anticonvulsivantes e anticoncepcionais orais) são capazes de reduzir a concentração plasmática de folato, podendo causar anemia megaloblástica.

A deficiência de folato é reconhecida pelo seu impacto sobre o sistema hematopoiético. Como ocorre com a vitamina B_{12} , esse fato reflete maior necessidade associada às taxas elevadas de renovação celular. A anemia megaloblástica que resulta da deficiência de folato não pode ser diferenciada da causada pela deficiência de vitamina B_{12} . Ao mesmo tempo, a deficiência de folato raramente ou nunca está associada a anormalidades neurológicas. Após a privação de folato, verifica-se o desenvolvimento de anemia megaloblástica muito mais rapidamente do que a que ocorre após interrupção

da absorção de vitamina B₁₂ (p. ex., cirurgia gástrica). Essa observação reflete o fato de que as reservas corporais de folato são limitadas. Embora a taxa de indução da eritropoiese megaloblástica possa variar, o estado de deficiência de folato pode aparecer dentro de 1-4 semanas conforme os hábitos dietéticos do indivíduo e as reservas da vitamina. A deficiência de folato tem sido implicada na incidência de defeitos do tubo neural. Uma ingestão de folato inferior à quantidade adequada também pode resultar em elevações dos níveis plasmáticos de homocisteína. Como mesmo a hiperhomocisteinemia moderada é considerada um fator de risco independente para coronariopatia e doença vascular periférica, bem como para trombose venosa, o papel do folato como doador de metila na conversão da homocisteína em metionina está sendo alvo de maior atenção.

O ácido fólico é comercializado na forma de comprimidos orais contendo ácido pteroilglutâmico ou L-metilfolato, na forma de solução aquosa para injeção (5 mg/mL) e combinado com outras vitaminas e minerais. O ácido folínico (leucovorina cálcica, fator “citrovorum”) é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofólico. Os principais usos terapêuticos do ácido folínico consistem em evitar a inibição da di-hidrofolato redutase como parte da terapia com metotrexato em altas doses, e em potencializar a fluorouracila no tratamento do câncer colorretal ([Capítulo 61](#)). Além disso, tem sido utilizado como antídoto para abolir a toxicidade de antagonistas do folato, como a pirimetamina ou trimetoprima. O ácido folínico não tem qualquer vantagem sobre o ácido fólico; além disso, o seu custo é mais elevado, por isso não é recomendado. Uma única exceção é a anemia megaloblástica associada à deficiência congênita de di-hidrofolato redutase.

EFEITOS ADVERSOS. Existem relatos de casos raros de reações às injeções parenterais de ácido fólico e leucovorina. O ácido fólico oral não é habitualmente tóxico. O ácido fólico em grandes quantidades pode anular o efeito antiepilético do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, bem como aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis. O FDA recomenda que os comprimidos orais de ácido fólico sejam limitados a uma concentração de ≤ 1 mg.

PRINCÍPIOS GERAIS DE TERAPIA. O uso terapêutico do ácido fólico limita-se à prevenção e ao tratamento das deficiências da vitamina. Como no caso da terapia com vitamina B₁₂, o uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico

acurado e do conhecimento dos mecanismos que atuam em um estado mórbido específico. Devem-se respeitar os seguintes princípios gerais de terapia:

- Será necessária suplementação dietética quando houver necessidade que não possa ser suprida por uma dieta “normal”. A ingestão diária de uma preparação multivitamínica contendo 400-500 µg de ácido fólico tornou-se prática padrão antes e no decorrer da gravidez, a fim de reduzir a incidência de defeitos do tubo neural, bem como durante a lactação. Em mulheres com história pregressa de gravidez complicada por defeito do tubo neural, foi recomendada uma dose ainda maior de 4 mg/dia. Os pacientes submetidos à nutrição parenteral total devem receber suplementos de ácido fólico como parte do esquema de líquidos, pois as reservas hepáticas de folato são limitadas. Os pacientes adultos com doença caracterizada por alta renovação celular (p. ex., anemia hemolítica) geralmente necessitam de doses maiores, de 1 mg de ácido fólico administrado 1 ou 2 vezes/dia. A dose de 1 mg também tem sido utilizada no tratamento dos pacientes com níveis elevados de homocisteína.
- Como no caso da deficiência de vitamina B₁₂, todo o paciente com deficiência de folato e anemia megaloblástica deve ser cuidadosamente avaliado para estabelecer a causa subjacente da deficiência. Essa avaliação deve incluir os efeitos de medicações, a quantidade de álcool consumido, o histórico do paciente e a função do trato GI.
- A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Devem-se evitar as preparações multivitamínicas, a não ser que exista uma razão para se suspeitar de deficiência de várias vitaminas.
- Deve-se ter em mente o perigo potencial de tratar incorretamente um paciente portador de deficiência de vitamina B₁₂ com ácido fólico. A administração de grandes doses de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia megaloblástica, visto que o PteGlu é convertido pela di-hidrofolato redutase em H₄PteGlu, transpondo o “aprisionamento” do metilfolato. Entretanto, a terapia com folato não impede nem alivia os defeitos neurológicos resultantes da deficiência de vitamina B₁₂, que podem progredir e tornar-se irreversíveis.

Consulte a 12ª edição do texto original para detalhes sobre o tratamento do paciente muito enfermo com anemia megaloblástica.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12^a edição.