

André de Sousa Pratinha Gomes

Ácido Nicotínico

Tratamento da Dislipidémia

Diferentes Mecanismos de Libertação



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2010

André de Sousa Pratinha Gomes

Ácido Nicotínico

Tratamento da Dislipidémia

Diferentes Mecanismos de Libertação

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2010

Ácido Nicotínico

Tratamento da Dislipidemia

Diferentes Mecanismos de Liberação

André de Sousa Pratinha Gomes

Ass.: _____

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de licenciado em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

O ácido nicotínico, também designado por vitamina PP, vitamina B3 ou niacina, tem sido bastante usado para tratar estados dislipidémicos. A capacidade particular que esta substância apresenta para elevar a concentração plasmática de colesterol HDL tem suscitado um interesse crescente no seu potencial farmacológico. O uso clínico do ácido nicotínico é muito limitado devido a vários efeitos colaterais, em especial, o *flushing*.

Recentemente, a descoberta de que o ácido nicotínico se liga a um receptor G-proteína específico (GPR109A), permitiu compreender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos metabólicos e vasculares desta substância. Com base nos conhecimentos recentes sobre a acção do ácido nicotínico, novas estratégias estão actualmente em desenvolvimento para maximizar o potencial farmacológico deste fármaco.

O laropiprant é um inibidor selectivo do receptor da prostaglandina D2 subtipo 1 (DP1), presente nos vasos sanguíneos dérmicos, sendo susceptível de reduzir o *flushing* induzido pelo ácido nicotínico, sem alterar o efeito sobre os lípidos, ou outros efeitos colaterais, desta substância (e.g. os problemas gastrointestinais, o aumento dos níveis sanguíneos de glicose). Recentemente, o laropiprant tem sido testado em combinação com o ácido nicotínico de libertação prolongada.

O Tredaptive[®] é um medicamento composto por comprimidos de libertação modificada contendo 1000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropiprant. Esta combinação permite o uso de ácido nicotínico em doses mais elevadas explorando todo o potencial deste fármaco.

Abstract

Nicotinic acid, also known as vitamin PP, vitamin B3 or niacin has been used to treat dyslipidemic states. In particular, its ability to raise plasma HDL cholesterol has sparked a growing interest in their pharmacological potential. The clinical use of nicotinic acid is very limited due to several side effects, especially the *flushing*.

Recently, the discovery that nicotinic acid binds a specific receptor-G protein (GPR109A) allowed for better understanding of the mechanisms underlying vascular and metabolic effects of this substance. Based on these new insights into the action of nicotinic acid, new strategies are currently under development to maximize the pharmacological potential of this drug.

Laropiprant is a selective inhibitor of prostaglandin D2 receptor subtype 1 (DP1), present in dermal blood vessels, thereby reducing *flushing* induced by nicotinic acid, without changing its effect on lipids or other side effects of this substance (e.g. gastrointestinal problems, increased glucose levels). Recently it has been tested in combination with niacin extended-release formulation.

The Tredaptive[®] is a product consisting of modified-release tablets containing 1000 mg of nicotinic acid and 20 mg of laropiprant. This combination allows the use of nicotinic acid in higher dose, than exploring the full potential of this drug.

Agradecimentos

Em especial aos meus pais e ao meu irmão por terem fornecido as condições para me tornar o Profissional e o Homem que sou.

À minha namorada pela paciência, apoio e disponibilidade, transmitidos ao longo da elaboração desta monografia.

Ao meu primo Ricardo pela ajuda e dedicação.

Aos professores, amigos, e colegas que partilharam todo o meu percurso académico ao longo desta licenciatura.

À minha orientadora, Prof. Doutora Carla Martins Lopes, pela sua dedicação, contribuição e disponibilidade que demonstrou ao longo da realização desta monografia.

Por último à Universidade Fernando Pessoa, que me marcou e marcará para sempre, por todos os excelentes e memoráveis momentos vividos.

A todos...

Muito Obrigado.

Índice

I. Introdução.....	15
II. Conceitos Gerais sobre Dislipidémias.....	17
II. 1. Classificação.....	21
II. 2. Factores de Risco.....	23
II. 3. Diagnóstico	23
II. 4. Manifestações Clínicas	25
II. 5. Terapêutica.....	28
II. 5.i. Terapêutica Não Farmacológica.....	32
II. 5. ii. Terapêutica Farmacológica.....	33
III. Ácido Nicotínico.....	35
III. 1. Ácido Nicotínico - Mecanismo de Acção	36
III. 2.Ácido Nicotínico - Efeitos Colaterais	39
III. 2. i. <i>Flushing</i>	40
III. 3. Ácido Nicotínico - Efeitos Lipídicos	43
III. 5. Ácido Nicotínico - Principais Estudos.....	44

III.6. Ácido Nicotínico - Diferentes Formulações.....	47
IV. Laropiprant.....	54
V. Tredaptive.....	60
VI. Conclusão.....	65
Referências Bibliográficas.....	66

Índice de Figuras

Figura 1: Lipoproteína plasmática (adaptado de Murray <i>et al.</i> , 2003).....	17
Figura 2: Cinética dos lípidos (adaptado de Enciclopédia Britânica 2007).....	19
Figura 3: Mecanismo de desenvolvimento da aterosclerose (adaptado de Barter <i>et al.</i> , 2004).....	26
Figura 4: Acções anti-ateroscleróticas do HDL-c (adaptado de Barter <i>et al.</i> , 2004)....	29
Figura 5: Efeito independente dos níveis sanguíneos de LDL-c e HDL-c no risco relativo de Doença Arterial Coronária (DAC) (adaptado de Kannel, 1987).....	30
Figura 6 Redução do risco cardiovascular por terapêuticas baseadas na redução do LDL-c (adaptado de Chapman, 2005).....	31
Figura 7: Receptor do ácido nicotínico (GPR109A): localização e mecanismo de acção (adaptado de Pike, 2005; Benyó <i>et al.</i> , 2005).....	36
Figura 8: Lipólise dos adipócitos (adaptado de Bodor e Offermanns, 2008).....	37
Figura 9: Receptor do ácido nicotínico nas células de Langerhans epidérmicas: mecanismo de acção do <i>flushing</i> (adaptado de Cheng <i>et al.</i> , 2006).....	39
Figura 10: Efeito <i>flushing</i> induzido pelo ácido nicotínico: 2 locais de acção distintos (adaptado de Benyó <i>et al.</i> , 2005; Cheng <i>et al.</i> , 2006; Pike, 2005).....	40
Figura 11: Percentagem de doentes que atingiu mais de 1,5g de ácido nicotínico de libertação prolongada (LP)/dia (adaptado de Kamal-Bahl <i>et al.</i> , 2008).....	42

Figura 12: Metabolismo hepático do ácido nicotínico (adaptado de McKenney, 2004).....	48
Figura 13: - Ácido nicotínico de libertação imediata (LI) <i>versus</i> ácido nicotínico de libertação controlada (LC): (a) alteração dos níveis de HDL-c; (b) alteração dos níveis de TG; (c) alteração dos níveis de LDL-c (adaptado de McKenney <i>et al.</i> , 1994).....	50
Figura 14: Alterações dos níveis de triglicérides, de colesterol total (CT), de LDL-c e de HDL-c nos doentes tratados com ácido nicotínico de libertação imediata <i>versus</i> ácido nicotínico de libertação prolongada (adaptado de Pieper, 2002).....	52
Figura 15: Eficácia do laropiprant na redução da vasodilatação induzida pelo ácido nicotínico (adaptado de Cheng <i>et al.</i> , 2006).....	55
Figura 16: Estudo duplo-cego, aleatório, controlados com placebo, de 3 “braços” (adaptado de Maccubbin <i>et al.</i> , 2008).....	57
Figura 17: Grau de incidência de <i>flushing</i> na primeira semana de tratamento (adaptado de Maccubbin <i>et al.</i> , 2008).....	57
Figura 18: (a) Número médio de dias por semana com sintomas moderados ou mais acentuados de <i>flushing</i> nas semanas 1-24; (b) Percentagem de doentes com sintomas moderados ou mais acentuados de <i>flushing</i> nas semanas 1-24 (adaptado de Maccubbin <i>et al.</i> , 2008).....	59
Figura 19: Estudo EMEA multicêntrico, com dupla ocultação, factorial, aleatório (adaptado de EMEA, 2008).....	62
Figura 20: Eficácia lipídica do ácido nicotínico LP/laropiprant <i>versus</i> sinvastatina (todas as doses agrupadas) <i>versus</i> ácido nicotínico LP/laropiprant + sinvastatina (todas as doses agrupadas) (adaptado de EMEA, 2008).....	63

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Origem e constituição das lipoproteínas (adaptado de Guimarães <i>et al.</i> , 2006).....	18
Tabela 2 - Classificação fenotípica de Fredrickson (adaptado de Yeshurun e Gotto, 1995).....	21
Tabela 3 - Valores de referência do perfil lipídico para adultos a partir dos 20 anos de idade (adaptado de NHLBI, 2010).....	24
Tabela 4 - Efeitos lipídicos de alguns factores não farmacológicos (adaptado de Mendes, 2004).....	32
Tabela 5 - Impacto das cinco principais terapêuticas no tratamento da dislipidemia (adaptado de Lin <i>et al.</i> , 2010; Assmann e Gotto, 2004).....	33
Tabela 6 - Efeitos lipídicos do ácido nicotínico (adaptado de Parhofer, 2009).....	43
Tabela 7 - Diferenças entre 1g/dia para 2g/dia de ácido nicotínico (adaptado de Carlson, 2005).....	44
Tabela 8 - Ensaios clínicos aleatórios, controlados do ácido nicotínico sobre o efeito nos níveis de HDL-c e na aterosclerose. Estudos de Imagiologia (adaptado de Singh <i>et al.</i> , 2007).....	45
Tabela 9 - Ensaios clínicos aleatórios, controlados do ácido nicotínico sobre o efeito nos níveis HDL-c e nos resultados clínicos (adaptado de Singh <i>et al.</i> , 2007).....	46

Índice de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AGL - Ácidos Gordos Livres

AINES - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AIT - Acidente Isquémico Transitório

AMP-c - Adenosina 3',5'- Monofosfato Cíclico

Apo - Apoproteína

ATGL - *Adipocyte-Triacylglycerol-Lipase*

ATP - Adenosina Trifosfato

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CDP - Coronary Drug Project

CETP - Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol, do inglês *Cholesterol Ester Transfer Protein*.

CHD - Doença Coronária do Coração, do inglês *Coronary Heart Disease*

COX-1 - Ciclooxygenase 1

DAC - Doença Arterial Coronária

DCC - Doença Cardíaca Coronária

DP1 - Receptor da Prostaglandina D₂ Subtipo 1

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

EIM - Espessura da Íntima Média

FPC - Fundação Portuguesa de Cardiologia

GPR109A - Receptor G-Proteína Específico 109A

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

HDL-c - Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein Cholesterol*

HMG-CoA - Hidroxi-metil-glutaril-Co-enzima A

HSL - Lipase Hormono-Sensível, do inglês *Hormone-Sensitive Lipase*

IDL - Lipoproteína de Densidade Intermédia, do inglês *Intermediate Density Lipoprotein*

LC - Libertação Controlada

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein*

LDL-c - Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

LI - Libertação Imediata

LP - Libertação Prolongada

MCP-1 - Proteína 1 Quimioattractiva de Monócitos, do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*

NHLBI - Instituto Nacional do Coração Pulmões e Sangue, do inglês *National Heart Lung and Blood Institute*

PBO - Placebo

PGI₂ - Prostaglandina I₂

PGE₂ - Prostaglandina E₂

PGD₂ - Prostaglandina D₂

PGF₂ - Prostaglandina F₂

PLA₂ - Fosfolipase A₂

VLDL - Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês *Very Low Density Lipoprotein*

SPA - Sociedade Portuguesa de Aterosclerose

TG - Triglicerídeos

TXA₂ - Tromboxano A₂

WHO - Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

As dislipidémias são alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionam repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas e/ou dos triglicerídeos (TG) (Ballantyne *et al.*, 2009).

A prevalência da dislipidemia na população mundial em especial nos países desenvolvidos é cada vez maior. Estilo de vida sedentário e a globalização dos hábitos alimentares, com ingestão excessiva de gorduras e açúcares devido ao fácil acesso a alimentos ricos em energia (*fast-food*), são os principais factores de risco associado (FPC, 2010).

A aterosclerose é a manifestação mais gravosa da dislipidémia, e patologia subjacente na generalidade das doenças cardiovasculares. É a principal causa de enfartes agudo do miocárdio (EAM) e de outras síndromas agudos cardiovasculares, assim como dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Borges, 2009).

As doenças cardiovasculares são hoje um dos maiores problemas de Saúde Pública, assumindo um papel indiscutível na morbilidade e na mortalidade da população mundial. (Guimarães *et al.*, 2006).

Em 2004 as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 17,1 milhões de mortes em todo mundo, sendo que 7,2 milhões morreram com doença coronária do coração (CHD), e 5,7 milhões devido a AVC. Portugal não é excepção, tendo vindo a observar-se que cerca de 40% das mortes são devidas a doenças cardiovasculares (WHO 2004). Num estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde, registaram-se em Portugal, no ano de 2002, 10 mil mortes por DCV (Borges, 2009).

Os principais factores de risco para as doenças cardiovasculares estão actualmente bem definidos e incluem a predisposição genética, a idade avançada, o sexo masculino, a hipertensão, a dislipidémia, o tabagismo, a diabetes, a obesidade e um estilo de vida sedentário. (Borges, 2009).

Apesar do esforço em campanhas de implementação de um estilo de vida saudável e do tratamento quase generalizado dos doentes com dislipidémia com estatinas, estes doentes continuam a possuir um elevado risco cardiovascular residual. Os baixos valores de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e a ausência de fármacos eficazes e com boa tolerabilidade para elevar este valor contribuem para este risco residual.

O ácido nicotínico apresenta, tal como o deus romano Janus, duas faces. Por um lado é uma vitamina, por outro é um fármaco de largo espectro dislipidémico. Os efeitos da vitamina foram demonstrados no início do século XX. Mas só na metade do século XX, o canadiano Rudolf Altschul descobriu que o ácido nicotínico em doses elevadas, diminuía os níveis plasmáticos de colesterol. Do ponto de vista do tratamento das dislipidémias, o ácido nicotínico é um fármaco milagroso. Este composto reduz os níveis de todas as lipoproteínas aterogénicas e, além disso, é o fármaco que mais eleva os níveis de HDL (Carlson, 2005).

O ácido nicotínico não é muito utilizado na terapêutica, devido aos seus efeitos laterais. A correcção da dislipidémia com o ácido nicotínico associado ao laropirant pode reduzir a progressão da aterosclerose e consequentemente diminuir os eventos cardiovasculares conseguindo em última análise uma redução da morbilidade e da mortalidade.

Esta monografia tem como objetivos:

- Explicar de forma sucinta a problemática da dislipidémia como principal contribuinte para a aterosclerose e os problemas associados;
- Explicar os efeitos farmacológicos, colaterais e os diferentes mecanismos de libertação do ácido nicotínico;
- Rever a eficácia, a segurança e questões relacionadas com a adesão do doente à associação do ácido nicotínico de libertação prolongada com o laropirant (Tredaptive[®]), assim como, avaliar o lugar actual na terapia deste novo agente.

II. Conceitos Gerais sobre Dislipidémias

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, a dislipidemia foi, em 2002, responsável por 56% da doença isquémica coronária, por 18% da doença cerebrovascular e por 7,9% da mortalidade mundial (WHO, 2002).

A relação entre a dislipidemia e a doença aterosclerótica assenta em bases científicas inquestionáveis. Para melhor compreender esta relação é fundamental conhecer a função, a estrutura das lipoproteínas e a cinética dos lípidos.

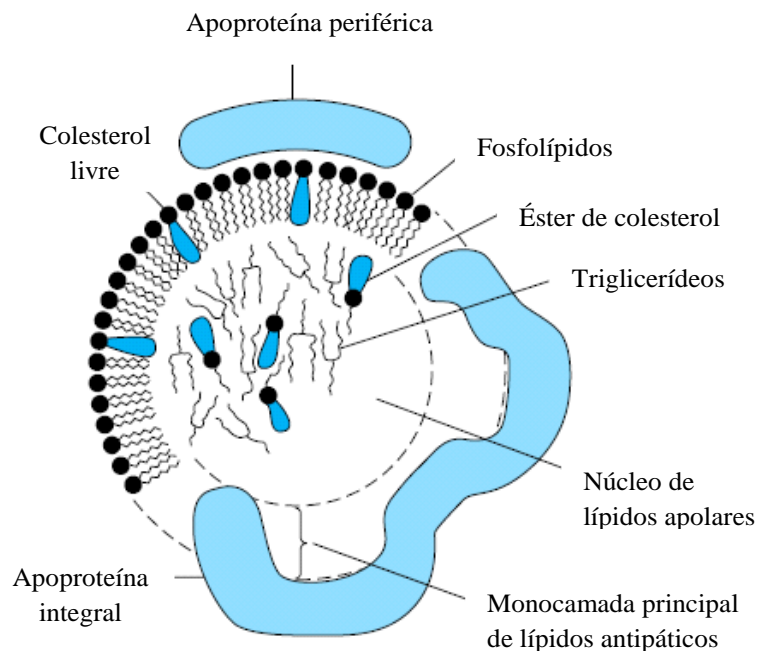


Figura 1: Lipoproteína plasmática (adaptado de Murray *et al.*, 2003).

As lipoproteínas (Figura 1) são partículas existentes no plasma, de peso molecular elevado, cuja função é o transporte de lípidos apolares, fundamentalmente triglicerídeos e ésteres de colesterol provenientes da alimentação e da síntese no fígado e tecido adiposo (Murray *et al.*, 2003).

As lipoproteínas são constituídas por um núcleo central de lípidos hidrófobos. Este núcleo lipídico, constituído por TG e ésteres de colesterol em proporções variadas, é responsável pela massa principal da partícula lipoproteica (Murray *et al.*, 2003).

À periferia do núcleo das lipoproteínas existe uma camada de fosfolípidos que contribui para a estabilidade da partícula. A camada fosfolipídica possui ainda partículas de colesterol e de proteínas específicas, as apolipoproteínas ou apoproteínas (Apo). As Apo condicionam a ligação da partícula lipoproteica a enzimas específicas ou a transportadores das membranas celulares. Algumas Apo são integrais e não podem ser removidas (e.g. Apo B), mas as apoproteínas periféricas (e.g. Apo C) (Figura 1) podem transferir-se para outras lipoproteínas (Murray *et al.*, 2003).

As lipoproteínas diferem uma das outras em diversos aspectos, nomeadamente na composição lipídica, nas apoproteínas, na densidade, no tamanho e na mobilidade electroforética (Guimarães *et al.*, 2006). Na Tabela 1 encontra-se resumido a origem e a constituição das principais lipoproteínas.

Tabela 1 - Origem e constituição das lipoproteínas (adaptado de Guimarães *et al.*, 2006).

Lipoproteínas	Origem	Apoproteínas	Lípidos (%)
Quilomicra	Intestino	B-48; C; E	TG (90-95)
VLDL (pré- β -lipoproteína)	Fígado	B-100; C; E	TG (50-80); C (8-14)
IDL	Catabolismo das VLDL	B-100; E	Semelhante às VLDL
LDL (β -lipoproteína)	Catabolismo das IDL	B-100	TG (5-6); C (35-45)
Lipoproteína (a)	Fígado	B-100; (a)	Semelhante às LDL
HDL (α -lipoproteína)	Fígado; intestino	A-I; A-II; E	TG (7); C (10-20)

Abreviaturas - VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; IDL: Lipoproteína de Densidade Intermédia; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; TG: Triglicerídeos; C: Colesterol.

Nos capilares do tecido adiposo e do músculo-esquelético, as quilomicra ligam-se ao endotélio e activam uma lipase (lipase lipoproteica), ocorrendo a hidrólise dos TG, libertando-se ácidos gordos livres (AGL) e monoglicerídeos. Os AGL são incorporados nos adipócitos e nas células musculares. O resto das quilomicra volta à circulação após a dissociação do endotélio capilar, transformando-se numa partícula empobrecida em TG mas relativamente rica em colesterol (partículas remanescentes). As partículas remanescentes são, posteriormente, captadas pelos hepatócitos por endocitose (Figura 2) (Guimarães *et al.*, 2006).

O fígado converte os hidratos de carbono em ácidos gordos, que após esterificação, formam os TG. Os TG são segregados na corrente sanguínea na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). As partículas de VLDL libertam os TG junto ao endotélio capilar, por mecanismos semelhantes ao das quilomicra. O que resta desta hidrólise é designado de lipoproteína de densidade intermédia (IDL). As partículas de IDL que chegam ao fígado ligam-se a receptores específicos e distintos dos receptores remanescentes das quilomicra, os receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). As IDL que não são removidas pelo fígado perdem os TG residuais e transformam-se em partículas de LDL (Figura 2) (Guimarães *et al.*, 2006).

As partículas de LDL transportam o colesterol proveniente do fígado para as células extra-hepáticas (e.g. linfócitos e células musculares). Por intermédio dos receptores de LDL, existentes nas células extra-hepáticas, estas partículas são biotransformadas pelos lisossomas. O colesterol libertado é utilizado na síntese das membranas celulares e das hormonas esteróides. O fígado utiliza o colesterol das LDL para a produção dos ácidos biliares. O colesterol das células periféricas é incorporado no HDL que, por sua vez, é transferido para o fígado (Figura 2) (Guimarães *et al.*, 2006).

As HDL sintetizadas no intestino e no fígado são responsáveis pela remoção do colesterol das células periféricas. Esta importante função das HDL (transporte reverso do colesterol) torna possível a diminuição da lesão aterosclerótica (Guimarães *et al.*, 2006).

II.1. Classificação

Há cerca de 40 anos atrás, a comunidade científica reconheceu a necessidade de classificar as dislipidémias, com o intuito de ordenar os defeitos metabólicos então conhecidos. A classificação das dislipidémias permitiu que se criasse uma linguagem científica universal, facilitando o diagnóstico, o tratamento, a evolução destas patologias. Nesse sentido, com base nos métodos laboratoriais validados na época, a Organização Mundial de Saúde referendou a classificação fenotípica de Fredrickson, em 1970. Esta classificação ainda hoje constitui um método prático de identificação dos defeitos que ocorrem ao nível do metabolismo lipídico (Campos, 2005).

A classificação proposta por Fredrickson e colaboradores (Tabela 2) baseia-se em métodos de eletroforese e de ultracentrifugação e no aspecto visual do plasma obtido das amostras em jejum, após 24 horas de repouso a 4°C (Campos, 2005). Esta classificação admite diversos fenótipos, designadamente, Tipo I; IIa; IIb; III; IV; V, cujas diferenças estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação fenotípica de Fredrickson (adaptado de Yeshurun e Gotto, 1995).

Fenótipos	Lipoproteína elevada	Colesterol sérico	TG Sérico	Aterogenicidade	Prevalência
I	Quilomicra	Normal a ↑	↑↑↑↑	Não descrito	Rara
IIa	LDL	↑↑	Normal	+++	Comum
IIb	LDL e VLDL	↑↑	↑↑	+++	Comum
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	Intermédia
IV	VLDL	Normal a ↑	↑↑	+	Comum
V	VLDL Quilomicra	Normal a ↑	↑↑↑↑	+	Rara

Esta classificação reflecte os tipos fenotípicos, mas não refere a etiologia ou os mecanismos fisiopatológicos da doença. Deste modo surgiu, posteriormente, a classificação etiológica, adoptada pela Sociedade Europeia de Aterosclerose. Actualmente, ambas as classificações são utilizadas na prática clínica.

De acordo com a classificação etiológica, as dislipidémias são divididas em primárias ou secundárias. As dislipidémias primárias, ou familiares, resultam de defeitos genéticos (monogénicas), ou surgem como resultado da associação de factores genéticos e ambientais, relacionados com o estilo de vida (poligénicas). As dislipidémias secundárias, ou adquiridas, são a expressão lipídica de uma doença (e.g. hipotiroidismo, *diabetes mellitus*, insuficiência renal crónica, obesidade) ou os efeitos secundários de uma terapêutica medicamentosa (e.g. diuréticos, contraceptivos orais) (Guimarães *et al.*, 2006; Campos, 2005).

A Sociedade Europeia de Aterosclerose faz referência à hipocolesterolémia (i.e. valores baixos de HDL), como um factor de risco cardiovascular, mas considera apenas três tipos fenotípicos básicos de dislipidémia primária (Mahley e Bersot, 2006):

- a) **Hipercolesterolémia isolada:** elevação isolada do colesterol total, que corresponde ao aumento de LDL.

- b) **Hipertrigliceridémia isolada:** elevação isolada dos TG, que reflecte o aumento das partículas de VLDL e/ou das quilomicra.

- c) **Dislipidémia mista:** valores aumentados de colesterol total e TG, em proporções variáveis.

As dislipidémias primárias podem resultar de defeitos que envolvem a própria lipoproteína ou que alteram a função dos seus receptores, diminuindo a *clearance* plasmática das lipoproteínas (Campos, 2005).

A caracterização clínica e o tratamento específico de cada dislipidémia não estão incluídos no âmbito desta monografia.

II.2. Factores de Risco

O estilo de vida sedentário e um padrão nutricional irregular, com ingestão excessiva de gorduras, nomeadamente saturadas, constituem os factores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da dislipidémia nos países ocidentais. Estes factores estão também subjacentes no desenvolvimento de outras doenças de grande impacto para a Saúde Pública, como a obesidade e a *diabetes mellitus*, esta última, uma causa cada vez mais importante de dislipidémia (FPC, 2010).

A nutrição hipercalórica, os hábitos tabágicos, a ingestão excessiva de álcool, a utilização de alguns medicamentos (e.g. diuréticos ou contraceptivos orais) e outras doenças (e.g. insuficiência renal crónica, hipertiroidismo), podem também favorecer o desenvolvimento de uma situação de dislipidémia (FPC, 2010).

II.3. Diagnóstico

O diagnóstico da dislipidémia realiza-se através da medição, no plasma sanguíneo, dos níveis de TG e dos diferentes tipos de colesterol. Estes doseamentos devem efectuar-se em jejum (idealmente, um jejum de 12 horas) para maximizar o seu rigor. Segundo as actuais directrizes nacionais, a avaliação do perfil lipídico de todas as pessoas sem factores de risco, deve efectuar-se a partir dos 20 anos de idade. Uma atenção especial deve ser prestada aos doentes que apresentam mais de um factor de risco cardiovascular ou *diabetes mellitus*, mesmo que isoladamente, e nos portadores de doença aterosclerótica já estabelecida (SPA, 2010).

A Tabela 3 apresenta os valores de referência para adultos, a partir dos 20 anos de idade, sem factores de risco, de acordo com o National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.

Tabela 3: Valores de referência do perfil lipídico para adultos a partir dos 20 anos de idade (adaptado de NHLBI, 2010).

Lípidos	Valores	Categoria
Colesterol Total	< 200	Ótimo
	200 a 239	Moderado
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100 a 129	Desejável
	130 a 159	Moderado
	160 a 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-c	< 40	Baixo
	> 60	Alto
Triglicerídeos	< 150	Ótimo
	150 a 199	Moderado
	200 a 499	Alto
	≥ 500	Muito Alto

Os sinais que caracterizam a dislipidemia, ou a presença das suas complicações, podem fornecer uma primeira pista para o diagnóstico. Nestes casos, é importante considerar a história pessoal ou familiar de aterosclerose precoce, por exemplo, a existência de doença coronária antes dos 55 anos no homem ou dos 65 anos na mulher (NHLBI, 2010).

Como a dislipidemia pode cursar de forma silenciosa, é importante despistá-la logo no início da idade adulta e repetir as análises de forma regular ao longo da vida (i.e. de 5 em 5 anos, nos indivíduos sem alteração do perfil lipídico). Esta avaliação deve ser enquadrada no contexto da presença de outros factores de risco cardiovascular (e.g. o tabagismo, a hipertensão arterial, a diabetes ou a obesidade) (NHLBI, 2010).

As pessoas diagnosticadas com uma dislipidémia devem sistematicamente procurar a presença de doenças relacionadas que a possam provocar, ou de outros factores de risco que possam agravá-la, realizando para tal os testes que, em cada situação concreta, se revelem mais adequados (NHLBI, 2010).

II.4. Manifestações Clínicas

A aterosclerose desenvolve-se insidiosamente, ao longo de vários anos, sendo geralmente avançada no momento em que as manifestações clínicas já são evidentes. Como tal, é necessário actuar de forma rápida após os primeiros sinais e os sintomas das patologias para as quais a dislipidémia pode contribuir de forma significativa, as doenças cardiovasculares. Neste contexto, incluem-se os sinais e os sintomas da doença coronária, como a angina de peito ou o EAM, e os que podem resultar de um AVC ou de outras doenças vasculares (Ballantyne *et al.*, 2009).

A presença de níveis de colesterol elevado pode favorecer a acumulação de depósitos de gordura nas pálpebras ou nos tendões, denominados de xantelasmas e xantomias tendinosos, respectivamente. A hipertrigliceridémia severa pode promover o aparecimento de xantomias em múltiplos e diferentes locais do organismo ou conferir aos vasos da retina do olho um aspecto cremoso. Uma das complicações clássicas da hipertrigliceridémia severa é a ocorrência de pancreatite aguda, uma doença grave e altamente letal (Ballantyne *et al.*, 2009).

Os níveis de lípidos no sangue muito elevados podem ainda conferir ao plasma do sangue um aspecto macroscópico leitoso (Ballantyne *et al.*, 2009).

A aterosclerose é a patologia subjacente na generalidade das doenças arteriais. Com o progresso do conhecimento dos mecanismos de patogénese da aterosclerose, descobriu-se que esta doença apresenta uma natureza multifactorial, para a qual contribuem factores genéticos e de risco, processos oxidativos, inflamatórios e

imunitários, envolvidos numa complexa interacção entre alguns componentes sanguíneos e a parede arterial (Borges, 2009).

Certos factores de risco, como a dislipidémia, a hipertensão arterial, provocam lesão endotelial, com consequente disfunção endotelial, resultando numa elevada permeabilidade, na adesão leucocitária e no potencial trombótico (Barter *et al.*, 2004).

A formação de uma placa de ateroma inicia-se com a acumulação de LDL, de outras moléculas e células, no espaço sub-endotelial. As LDL aprisionadas são modificadas por um processo de oxidação por acção de espécies reactivas de oxigénio (Borges, 2009).

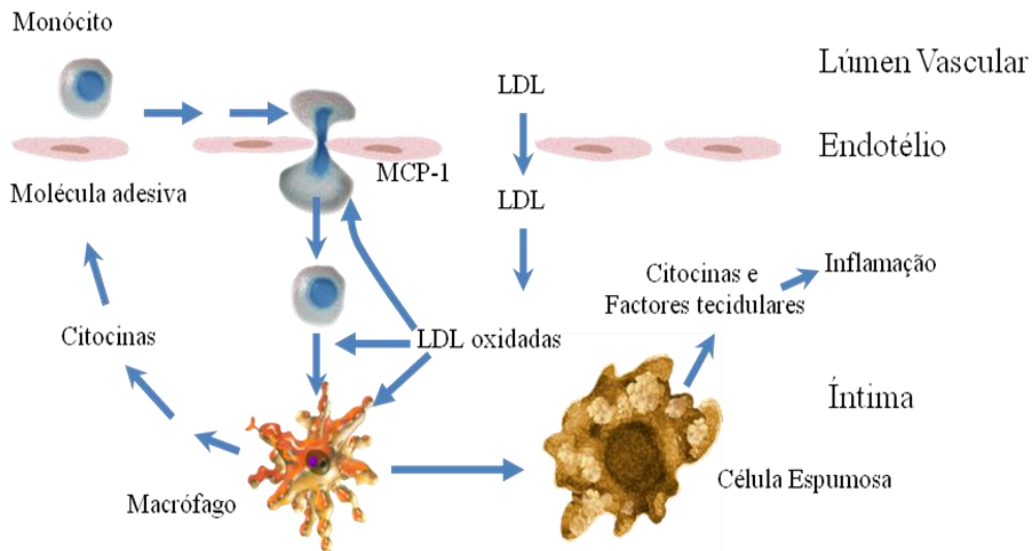


Figura 3: Mecanismo de desenvolvimento da aterosclerose (adaptado de Barter *et al.*, 2004). Abreviaturas - LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; MCP-1: Proteína 1 Quimioattractiva de Monócitos.

As LDL oxidadas são reconhecidas como elementos estranhos pelo sistema imunitário, desencadeando um processo inflamatório com intervenção dos linfócitos T e dos monócitos. Os monócitos são atraídos para o espaço sub-endotelial por intermédio da proteína 1 quimioattractiva de monócitos (MCP-1), cuja produção é estimulada pelas LDL oxidadas (Barter *et al.*, 2004).

Quando na íntima arterial, os monócitos passam a expressar receptores de captura de LDL oxidadas para as fagocitar, diferenciam-se em macrófagos e, posteriormente, transformam-se em células espumosas (Figura 3). Os macrófagos libertam diversas citocinas, que estimulam as células endoteliais a expressar proteínas de adesão, resultando na fixação de monócitos do sangue no endotélio antes de sua contração na parede da artéria por intermédio da MCP-1 (Barter *et al.*, 2004). Por sua vez, as células espumosas também produzem citocinas e factores tecidulares que induzem uma resposta inflamatória e imunitária (Figura 3).

A produção de mediadores inflamatórios promove a proliferação das células musculares lisas vasculares e do colagénio, contribuindo para o crescimento do ateroma e para a formação da placa fibrosa envolvente. Por outro lado, o processo continuado de oxidação das LDL e a sua fagocitose perpétua a formação de radicais livres de oxigénio, pelos macrófagos, assegurando a continuidade de formação de LDL oxidadas no espaço sub-endotelial e, conseqüentemente, o aumento de células espumosas (Borges, 2009).

Os macrófagos degradam os constituintes da matriz extracelular, desencadeando a apoptose das células espumosas, das células do músculo liso, e dos macrófagos acumulados nesta região da parede vascular. A libertação dos conteúdos lisossomais e a vesiculação por morte celular actuam quer nos constituintes extra-celulares quer nas células circundantes da parede, prolongando a resposta inflamatória e imunitária, contribuindo para a instabilidade da lesão aterosclerótica (Borges, 2009).

A lesão aterosclerótica cresce, lentamente, para o interior do lúmen arterial, podendo, em estados mais avançados, obstruir totalmente a artéria. Em certos casos é possível ocorrer a ruptura da placa existente no vaso, precipitando a formação de trombos, que podem obstruir ou não o vaso sanguíneo, que no caso das artérias coronárias é o evento subjacente ao EAM (Vosper, 2009).

As principais conseqüências da aterosclerose são o EAM, o AVC e a doença vascular periférica (Vosper, 2009).

II.5. Terapêutica

O objectivo do tratamento da dislipidemia é manter os valores das lipoproteínas e dos TG dentro dos parâmetros considerados normais de forma a prevenir o aparecimento de aterosclerose e, posteriormente, das doenças cardiovasculares.

A dieta e o exercício físico constituem a terapêutica de base (tratamento não farmacológico) para a prevenção das doenças cardiovasculares. Todavia, a terapêutica não farmacológica é por vezes insuficiente, uma vez que aproximadamente dois terços do colesterol (depende de pessoa para pessoa) presente no organismo humano são produzidos pelo fígado (Guimarães *et al.*, 2006), tornando necessário muitas vezes o recurso ao tratamento farmacológico.

A importância de tratar a dislipidemia na prevenção de eventos ateroscleróticos também reflecte-se nas orientações de várias associações profissionais, como a *American Heart Association*, a *European Society of Cardiology*. As orientações destas associações internacionais têm-se centrado na redução dos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), embora na última década tem sido reconhecido que os níveis de TG e, especialmente, os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) não só são parâmetros importantes, como preventivos de eventos ateroscleróticos, sendo considerados potenciais alvos terapêuticos (Parhofer, 2009).

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que os níveis de HDL plasmáticos elevados protegem contra o desenvolvimento da aterosclerose (Barter *et al.*, 2004).

O mecanismo de acção da HDL não é totalmente compreendido, embora o mais provável é que a sua acção seja consequência de várias acções distintas. A HDL promove o efluxo do colesterol a partir de células das paredes arteriais para o fígado; inibe a oxidação das LDL; inibe a expressão de moléculas adesivas nas células endoteliais; inibe a MCP-1 (Figura 4) e apresenta uma acção anti-inflamatória (Barter *et al.*, 2004).

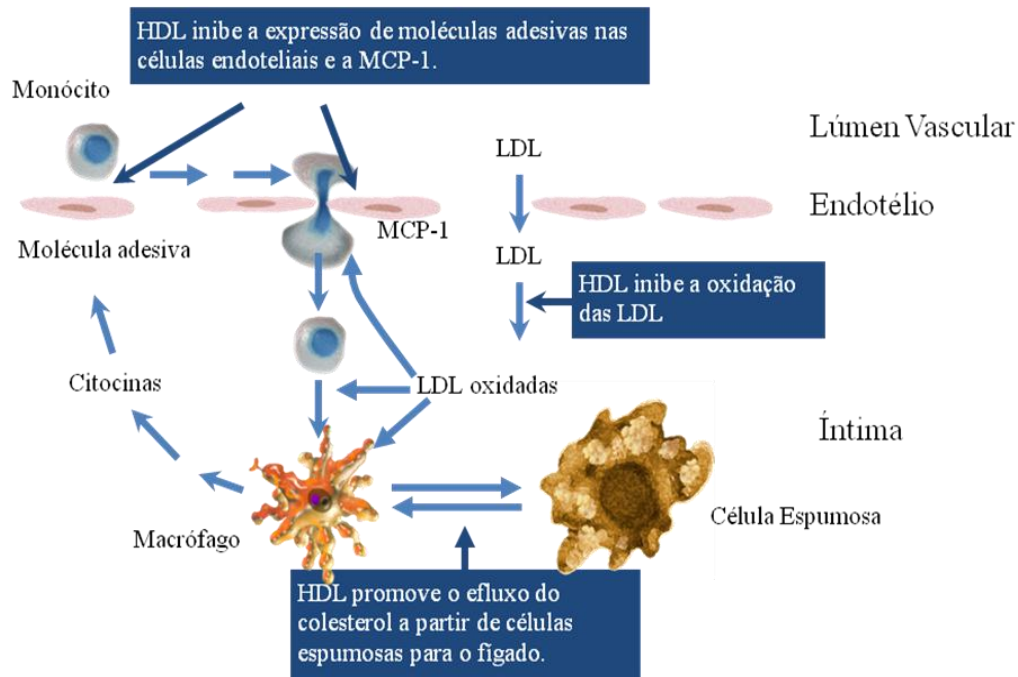


Figura 4: Acções anti-ateroscleróticas do HDL-c (adaptado de Barter *et al.*, 2004).
Abreviaturas - HDL-c: Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade; MCP-1: Proteína 1 Quimioatrativa de Monócitos.

Muitas evidências sugerem que, mesmo pequenas melhorias nos níveis de HDL-c podem ter uma importante vantagem sobre o risco de desenvolver doença arterial coronária (DAC). O “*Framingham Heart Study*” (Figura 5) foi um dos primeiros estudos epidemiológicos que demonstrou a associação entre o aumento do risco de DAC e os níveis de HDL-c baixos, independentemente dos níveis de LDL-c (Vogt *et al.*, 2007).

O “*Framingham Heart Study*” demonstrou que, em média, o risco de DAC num doente com níveis sanguíneos de LDL-c elevados (5,7 mmol/L [220 mg/dL]) e níveis de HDL-c normais (1,2 mmol/L [45 mg/dL]) é comparável com o risco de um doente que apresenta níveis de LDL-c baixos (2,6 mmol/L [100 mg/dL]) e níveis de HDL-c baixos (0,6 mmol/L [25 mg/dL]) (Vogt *et al.*, 2007).

Framingham Heart Study

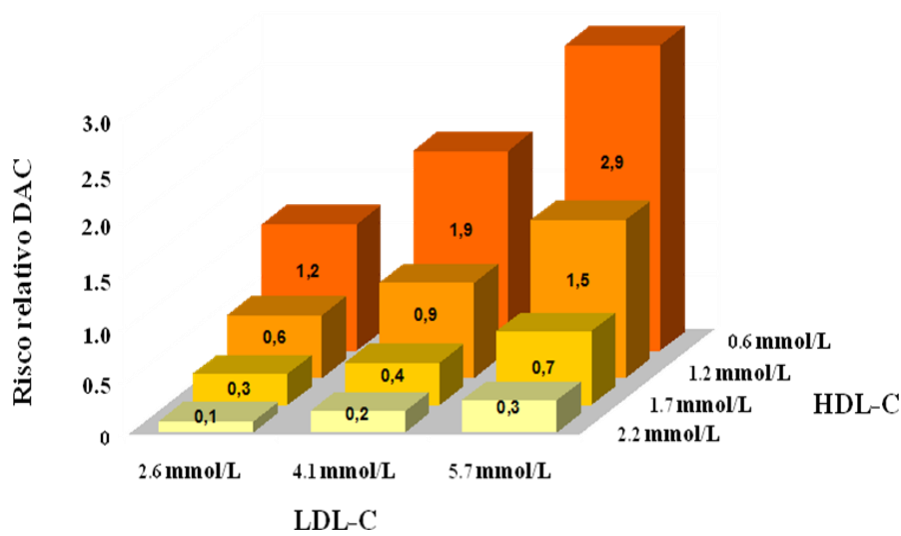


Figura 5: Efeito independente dos níveis sanguíneos de LDL-c e HDL-c no risco relativo de Doença Arterial Coronária (DAC) (adaptado de Kannel, 1987).

De acordo com vários estudos clínicos, um aumento de 1% nos níveis de HDL-c está associada a uma diminuição de 0,7 a 3,0% nos eventos coronários (Lin *et al.*, 2010).

Estes dados são muito importantes, uma vez que as estratégias de redução dos níveis de LDL-c não podem impedir a ocorrência de todos os eventos ateroscleróticos. Na verdade, a maioria dos estudos realizados com terapêuticas baseadas na diminuição dos níveis de LDL-c (e.g. estatinas) relata uma redução do risco cardiovascular relativo entre os 20% e os 40% (Carlson, 2005), demonstrando que na verdade, a maioria dos eventos cardiovasculares não são evitados.

Na Figura 6 estão representados os principais estudos realizados com estatinas com o objectivo de demonstrar de forma visual o elevado risco residual existente apesar da terapêutica com estatinas.

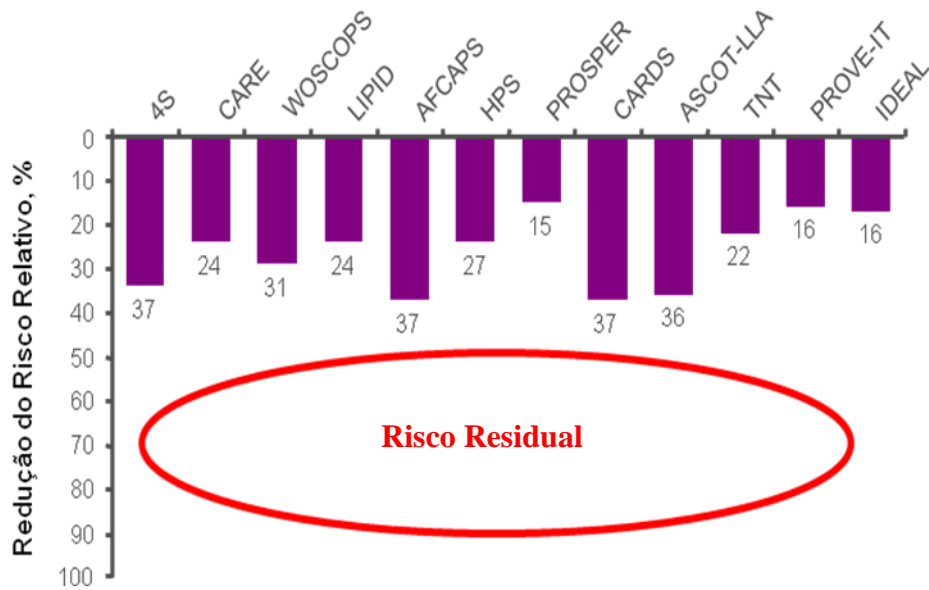


Figura 6: Redução do risco cardiovascular por terapêuticas baseadas na redução do LDL-c (adaptado de Chapman, 2005). Abreviaturas - 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS: Heart Protection Study; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; TNT: Treating to New Targets; PROVE-IT: PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL: Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering.

De acordo com dados da literatura, as terapêuticas com estatina (fármacos de primeira linha no tratamento das dislipidémias) não evitam a maioria dos eventos cardiovasculares (Figura 6), existindo sempre um elevado risco cardiovascular residual associado (aproximadamente 60 a 80%, dependendo do estudo) (Carlson, 2005).

O risco cardiovascular residual engloba os factores de risco convencionais (não lipídicos) (e.g. a diabetes, o tabaco, a hipertensão arterial, a obesidade) e os factores lipídicos adicionais (e.g. os níveis de HDL-c e de TG) (Chapman, 2005). Níveis sanguíneos de LDL-c e de TG elevados, assim como, níveis de HDL-c baixos são factores de risco independentes para a formação e progressão de placas coronárias (Boden, 2000; Wilson, 1988).

II.5.i. Terapêutica não Farmacológica

A terapêutica não farmacológica baseia-se em alterações do estilo de vida, promovendo a cessação tabágica, o aumento da actividade física regular, a optimização do padrão nutricional e a manutenção do peso ideal. Muitos dos benefícios subjacentes à terapêutica não farmacológica passam pela regularização do padrão de ingestão alimentar ao longo do dia, o que se concretiza com a adopção de certas medidas alimentares, nomeadamente, a diminuição da ingestão de gorduras, de álcool e de açúcares; o aumento do consumo de fibras, de agentes anti-oxidantes e de hidratos de carbono de absorção lenta (Mendes, 2004). Os efeitos lipídicos de alguns factores não farmacológicos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Efeitos lipídicos de alguns factores não farmacológicos (adaptado de Mendes, 2004).

Factor	LDL	HDL	TG
Perda de peso	±	↑	↓
Gorduras saturadas	↑	↑	±
Gorduras poliinsaturadas	↓	±,↓	±
Gorduras monoinsaturadas	↓	±	±
Fibras	↓	↑	↓
Álcool	±	↑	↑
Exercício	±	↑	↓
Tabaco	±	↓	±

II.5.ii. Terapêutica Farmacológica

Nos casos em que não é possível o controlo da dislipidemia por alterações do estilo de vida deve associar-se a implementação de um tratamento farmacológico. A selecção de um fármaco hipolipemiante deve ser fundamentada atendendo a diversos critérios, como por exemplo, o tipo de dislipidemia a tratar, o efeito do fármaco nos lípidos e nas diversas lipoproteínas plasmáticas, a facilidade de administração e o perfil de efeitos adversos, os efeitos na morbilidade e na mortalidade cardiovascular, a segurança a longo prazo e as eventuais interações farmacocinéticas (SPA, 2010). A Tabela 5 apresenta um resumo dos efeitos lipídicos e secundários e os resultados clínicos das cinco principais terapêuticas usadas no tratamento das dislipidemias.

Tabela 5: Impacto das cinco principais terapêuticas no tratamento da dislipidemia (adaptado de Lin *et al.*, 2010; Assmann e Gotto, 2004).

Classe Farmacológica	Efeitos Lipídicos	Resultados Clínicos	Efeitos secundários
Estatinas	LDL-c ↓ 18% -55% HDL-c ↑ 5% - 15% TG ↓ 7% - 30%	↓ EAM ↓ Mortalidade ↓ AVC	Miopatia ↑ Transaminases
Ácido Nicotínico	LDL-c ↓ 5% - 25% HDL-c ↑ 15% - 35% TG ↓ 20% - 50%	↓ EAM ↓ Mortalidade (possivelmente)	<i>Flushing</i> Hiperglicémia Hiperuricémia Desconforto gástrico Hepatotoxicidade
Fibratos	LDL-c ↓ 5% - 20% HDL-c ↑ 10% - 20% TG ↓ 20% - 50%	↓ EAM	Dispepsia Litíase Biliar
Resinas	LDL-c ↓ 15% -30% HDL-c ↑ 3% - 5% TG =	↓ EAM ↓ Mortalidade	Obstipação/Diarreia ↓ Absorção de outros fármacos
Inibidores da absorção do colesterol	LDL-c ↓ 15% - 20% HDL-c ↑ 1% TG ↓ 8%	↓ EAM	Dor lombar Artralgias Diarreia

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidémia e diferentes mecanismos de libertação

De acordo com os dados da Tabela 5, conclui-se que estatinas têm maior capacidade de baixar os níveis plasmáticos de LDL-c (entre os 18% e os 55%), mas apresentam um pequeno efeito no aumento dos níveis de HDL-c (5%-15%) e um efeito moderado na diminuição dos níveis de TG (7%-30%).

O ácido nicotínico é o fármaco de eleição para elevar os níveis de HDL-c (15%-35%) e reduzir os níveis de TG (20%-50%), este último a par com os fibratos. Apresenta um efeito moderado na redução dos níveis de LDL-c (5%-25%).

Os fibratos apresentam um efeito moderado na redução dos níveis de LDL-c (5%-20%) e na elevação dos níveis de HDL-c (10%-20%). No entanto, estes compostos possuem um efeito pronunciado na redução dos níveis de TG (20%-50%).

As resinas possuem um efeito moderado sobre o aumento dos níveis de LDL-c (15%-30%), um pequeno efeito na redução dos níveis de HDL-c (3%-5%), e nenhum efeito sobre os níveis de TG.

Os inibidores da absorção do colesterol (e.g. ezetimiba) apresentam uma acção preferencial sobre os níveis de LDL-c.

III. Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico ($C_6H_5NO_2$), também conhecido como vitamina B₃, vitamina PP ou niacina, é uma vitamina hidrossolúvel que desempenha um papel importante no metabolismo energético celular, na reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e na produção de hormonas esteróides pelas glândulas supra-renais, como as hormonas sexuais (Vosper, 2009).

O ácido nicotínico, quando em concentrações muito superiores às doses vitamínicas (1g/dia a 2g/dia), apresenta um efeito benéfico no metabolismo dos lípidos (Chapman, 2005):

- ↓ Colesterol Total;
- ↓ LDL (5%-25%);
- ↓ TG (20%-50%);
- ↑ HDL (15%-35%).

O ácido nicotínico foi o primeiro fármaco hipolipemiante desenvolvido e, até hoje, o que possui maior capacidade de aumentar os níveis sanguíneos do HDL-c (Vogt *et al.*, 2006). Este composto também apresenta benefícios cardiovasculares, promovendo uma diminuição dos eventos cardiovasculares e uma diminuição da progressão da placa aterosclerótica (Vogt *et al.*, 2006).

Apesar do evidente efeito dislipidémico e do benefício clínico demonstrado em estudos de prevenção precoce, o ácido nicotínico não é frequentemente usado na prática clínica. Existem vários motivos para se verificar tal situação, sendo os mais importantes, a elevada incidência de efeitos colaterais (especialmente o *flushing* (vasodilatação cutânea)), uma maior redução dos níveis de LDL-c e a elevada experiência de utilização das estatinas (Vogt *et al.*, 2006).

III.1. Ácido Nicotínico - Mecanismo de Acção

O mecanismo de acção do ácido nicotínico não é totalmente compreendido (Kamanna *et al.*, 2009). Em 2003, descobriu-se que o ácido nicotínico ligava-se a um receptor G-proteína específico (GPR109A), localizado principalmente em três locais diferentes no organismo humano: no tecido adiposo, nas células imunitárias e nas células de Langerhans da epiderme (Benyó *et al.*, 2005).

O efeito do ácido nicotínico depende da localização do receptor GPR109A (Figura 7).

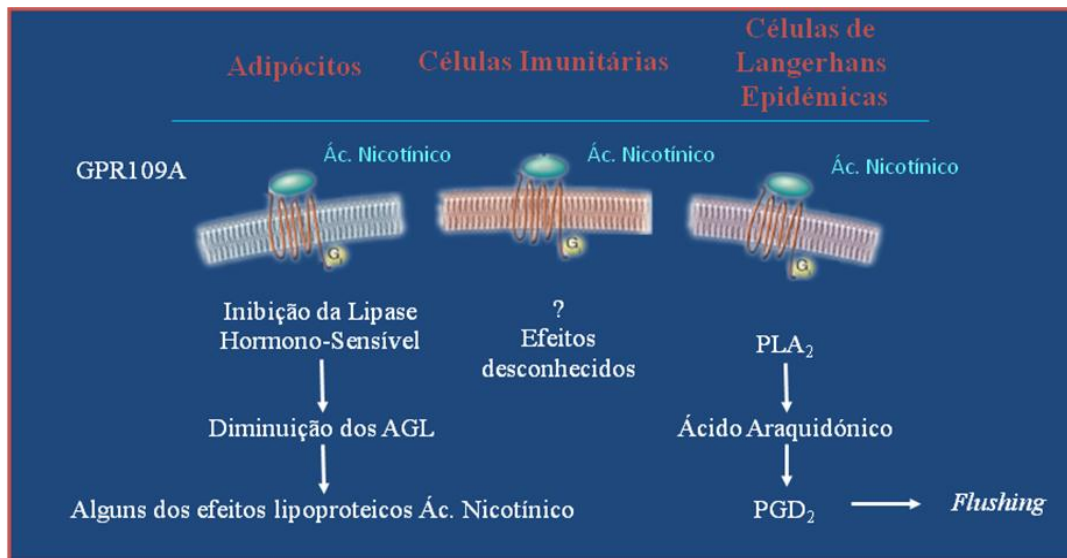


Figura 7: Receptor do ácido nicotínico (GPR109A): localização e mecanismo de acção (adaptado de Pike, 2005; Benyó *et al.*, 2005). Abreviaturas - AGL: Ácidos Gordos Livres; PLA₂: Fosfolipase A₂; PGD₂: Prostaglandina D₂.

A activação do receptor do ácido nicotínico nos diferentes locais traduz-se em diferentes resultados:

- **Nos adipócitos:** a ligação do ácido nicotínico ao receptor GPR109A resulta na inibição da lipólise dos adipócitos (mecanismo de acção principal da alteração lipídica). Após a ligação ao receptor GPR109A, o ácido nicotínico inibe a enzima adenilciclase, resultando na diminuição dos níveis do nucleotídeo adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

(AMP-c) intracelular (Figura 8). A diminuição de AMP-c causa uma redução da actividade das enzimas lípase hormono-sensível e da *adipocyte-triacylglycerol-lipase*, traduzindo-se na diminuição da hidrólise dos TG e, conseqüentemente, na diminuição da libertação de AGL. Como consequência desta acção verifica-se uma diminuição dos níveis de substracto para a síntese hepática de partículas de TG e de VLDL (Figura 8) (Bodor e Offermanns, 2008).

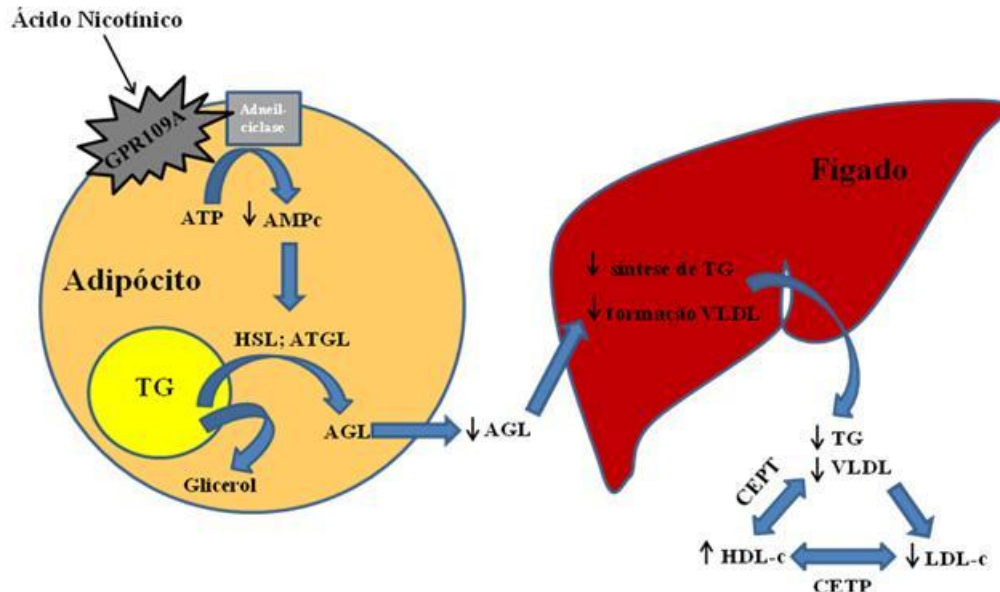


Figura 8: Lipólise dos adipócitos (adaptado de Bodor e Offermanns, 2008).
Abreviaturas - GPR109A: Receptor G-Proteína Específico 109A; ATP: Adenosina Trifosfato; AMP-c: Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico; HSL: Lipase Hormono-Sensível; ATGL: *Adipocyte-Triacylglycerol-Lipase*; TG: Triglicerídeos; AGL: Ácidos Gordos Livres; VLDL: Lipoproteína de Muita Baixa Densidade; LDL-c: Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL-c: Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade; CETP: Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol.

As alterações na concentração dos níveis de LDL e, conseqüentemente, do LDL-c são, provavelmente, fenómenos secundários, uma vez que as LDL são os produtos metabólicos da deslipidação das VLDL (Figura 8). Desta forma, torna-se evidente que uma diminuição na taxa de secreção das VLDL reduz a concentração de partículas de LDL (Bodor e Offermanns, 2008).

O aumento dos níveis de HDL-c, por acção do ácido nicotínico, ainda não está muito bem esclarecido. A hipótese mais plausível baseia-se na relação inversa entre os níveis de TG e as concentrações plasmáticas de HDL-c.

De acordo com este conceito, a diminuição da concentração de TG em partículas de VLDL e de LDL, na presença de ácido nicotínico, resulta numa diminuição de troca de ésteres de colesterol e de TG e no subsequente aumento da concentração de HDL-c no plasma (Figura 8). Esta troca é mediada pela CETP (Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol) (Figura 8) (Bodor e Offermanns, 2008).

Também tem sido sugerido que o ácido nicotínico possa inibir directamente a captação das Apo AI e/ou o catabolismo das HDL, aumentando os níveis plasmáticos de HDL (Vosper, 2009; Bodor e Offermanns, 2008).

Vários estudos indicam que o ácido nicotínico inibe directamente e selectivamente a síntese de diacilglicerol aciltransferase-2 hepática, uma enzima chave para a síntese de TG hepáticos. Esta inibição traduz-se numa diminuição da secreção de partículas VLDL e LDL (Pike, 2005).

- **Nas células imunitárias:** o efeito da activação do receptor GPR109A nas células imunitárias é desconhecido (Pike, 2005).
- **Nas células de Langerhans:** a activação do receptor GPR109A nas células de Langerhans epidérmicas (Figura 9) resulta num aumento transitório da concentração de iões cálcio citoplasmático, activando a enzima fosfolipase A₂ (PLA₂), que converte os fosfolípidos em ácido araquidónico. O ácido araquidónico é posteriormente metabolizado pela enzima ciclooxigenase 1 (COX-1) originando a prostaglandina H₂ (PGH₂), que por sua vez, é transformada em diversos tipos de prostaglandinas (PGI₂; PGE₂; PGD₂; PGF₂) e em tromboxano A₂ (TXA₂) (Figura 9). As prostaglandinas, em especial a PGD₂, ligam-se ao receptor específico DP1 (receptor específico das PGD₂ presente nos vasos sanguíneos da derme, cérebro, pulmões e intestino delgado), ocorrendo vasodilatação e, conseqüentemente, o característico rubor da pele (*flushing*) (Pike, 2005; Benyó *et al.*, 2005).

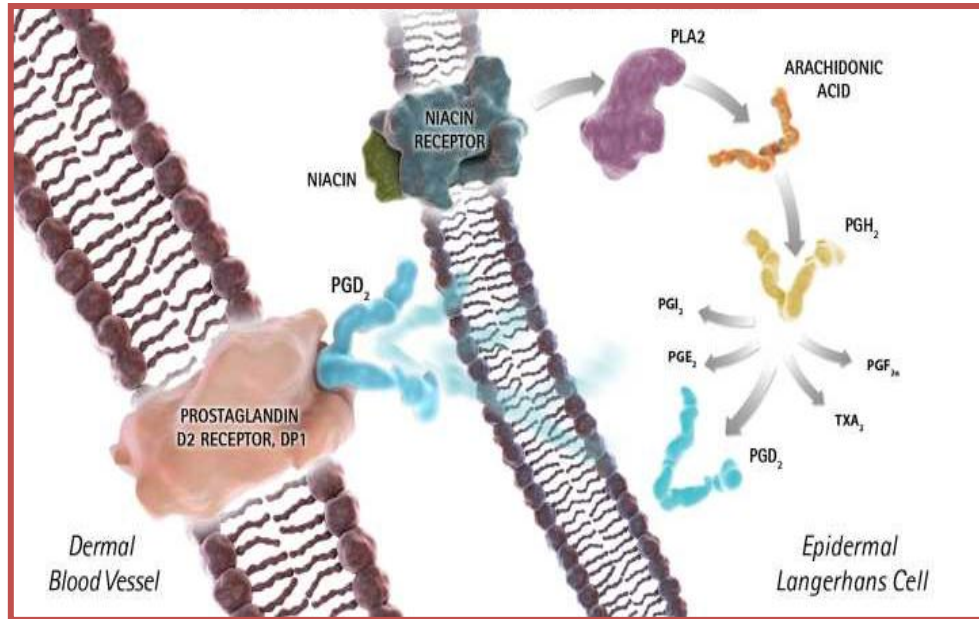


Figura 9: Receptor do ácido nicotínico nas células de Langerhans epidérmicas: mecanismo de acção do *flushing* (adaptado de Cheng *et al.*, 2006). Abreviaturas - PLA₂: Fosfolípase A₂; PGH₂: Prostaglandina H₂; PGI₂: Prostaglandina I₂; PGE₂: Prostaglandina E₂; PGD₂: Prostaglandina D₂; PGF₂: Prostaglandina F₂; TXA₂: Tromboxano A₂.

III.2. Ácido Nicotínico - Efeitos Colaterais

Como já foi referido anteriormente, apesar de apresentar uma eficácia terapêutica convincente sobre o perfil lipídico, o ácido nicotínico não é frequentemente utilizado na prática clínica em virtude dos efeitos colaterais que lhe estão associados.

Os principais efeitos colaterais documentados na literatura são: o prurido, a irritação gástrica, a diarreia, as náuseas, a hepatotoxicidade, mas sem dúvida, que o *flushing* (rubor facial, sensação de calor e prurido) é o mais comum e o que conduz a mais abandonos da terapêutica. Adicionalmente, o ácido nicotínico pode aumentar os níveis de homocisteína sérica, os níveis de glicose no sangue ($\pm 5\%$) e os níveis de ácido úrico ($\pm 10\%$) (Vosper, 2009).

III.2.i. *Flushing*

A adesão à terapêutica com o ácido nicotínico está condicionada pela ocorrência de um fenómeno de vasodilatação cutânea associado a um forte rubor e prurido (*flushing*), que ocorre em praticamente todos os doentes. Foi demonstrado que o receptor GPR109A é um mediador, não só dos efeitos dislipidémicos do ácido nicotínico, mas também responsável pela resposta de rubor (Benyó *et al.*, 2005).

O efeito *flushing* induzido pelo ácido nicotínico resulta de duas acções (Figura 10). Em primeiro lugar, este fármaco liga-se ao receptor GPR109A localizado nas células de Langerhans epidérmicas, ocorrendo a produção e libertação da PGD₂. Posteriormente, esta prostaglandina liga-se ao receptor DP1 localizados nos vasos sanguíneos dérmicos, desencadeando o *flushing*.

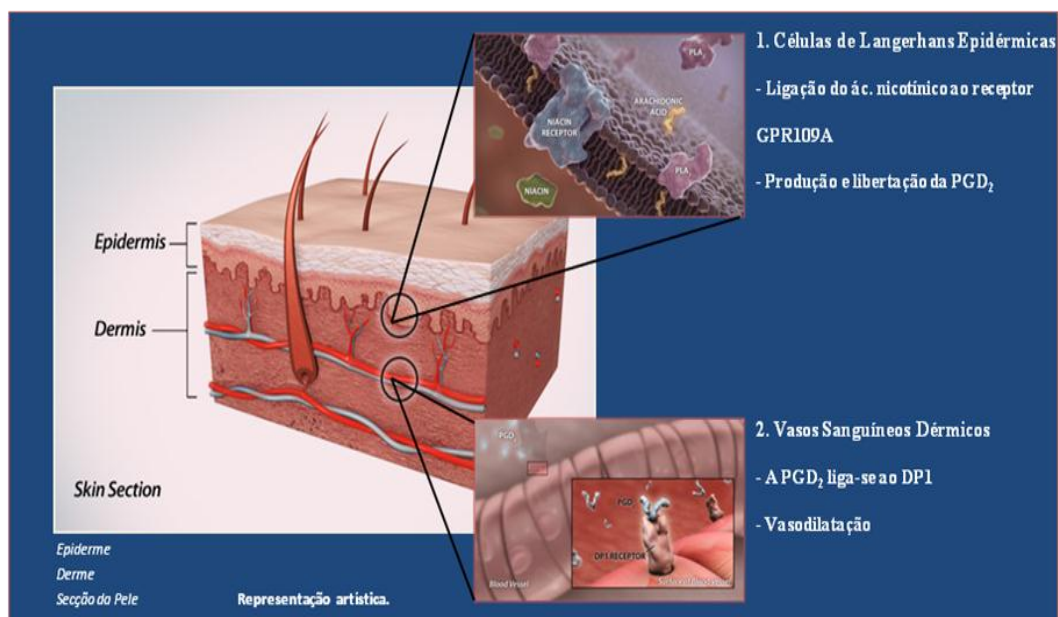


Figura 10: Efeito *flushing* induzido pelo ácido nicotínico: dois locais de acção distintos (adaptado de Benyó *et al.*, 2005; Cheng *et al.*, 2006; Pike, 2005). Abreviaturas - PGD₂: Prostaglandina D₂; DP1: Receptor da Prostaglandina D₂Subtipo 1.

Mais de 90% dos doentes tratados com ácido nicotínico apresentam rubor na face e no tronco (Maccubbin *et al.*, 2008). O rubor induzido pelo ácido nicotínico tende a ser pior após a primeira dose ou após um aumento na dose, mas geralmente desaparece depois

de várias semanas de tratamento estável (Mahley e Bersot, 2006). A intensidade e a frequência do rubor aumentam se o doente interromper temporariamente a terapia (Carlson, 2005).

O pré-tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), como por exemplo o ibuprofeno, ou a utilização de aspirina reduz parcialmente a resposta da vasodilatação sanguínea, uma vez que estes agentes inibem a enzima COX-1, diminuindo a produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico.

O início da terapia exige um aumento gradual de ácido nicotínico (na maioria das vezes, 500 mg por semana) ao longo de um período de semanas a meses, até atingir uma dose terapêutica eficaz (Maccubbin *et al.*, 2008; Paolini *et al.*, 2008).

Entre 2000 e 2003 foi realizado um estudo, pela Ingenix Laboratório/Rx Banco de Dados, para avaliar a tolerabilidade ao *flushing* induzido pelas diferentes doses de ácido nicotínico de libertação prolongada, bem como o tempo necessário para atingir as doses óptimas de tratamento (Kamal-Bahl *et al.*, 2008). A libertação prolongada refere-se a um tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada em que a velocidade de libertação da(s) substância(s) activa(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via (F.P. 9, 2008),

O estudo incluiu 14.386 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, aos quais foi prescrito ácido nicotínico de libertação prolongada, entre 1 de Janeiro de 2001 e 30 de Junho de 2003, e não tinham usado ácido nicotínico nesta forma de libertação durante os 12 meses anteriores.

Cerca de 65% dos doentes iniciaram o tratamento com uma dose diária de ácido nicotínico de libertação prolongada de 500 mg ou menos. Metade dos doentes em tratamento ao fim 12 semanas e 39% dos doentes ao fim de 24 semanas ainda estavam a receber 500 mg por dia ou menos (Figura 11) (Kamal-Bahl *et al.*, 2008).

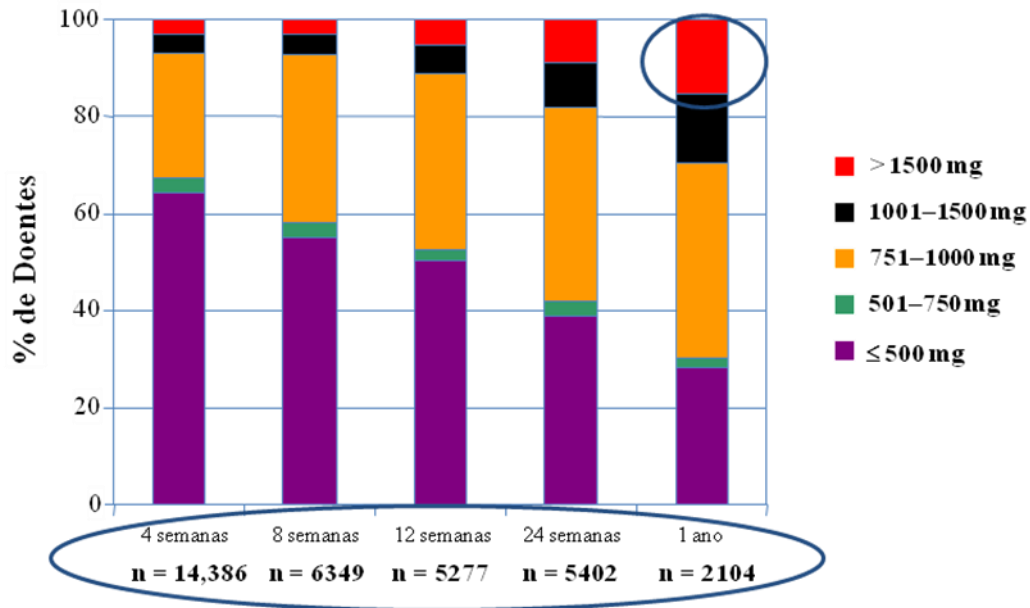


Figura 11: Percentagem de doentes que atingiu mais de 1,5 g de ácido nicotínico de libertação prolongada (LP)/dia (adaptado de Kamal-Bahl *et al.*, 2008).

Apenas 10% dos doentes em tratamento receberam doses diárias superiores a 1,500 mg, após 24 semanas e 15% após 52 semanas de tratamento (Figura 11). O elevado número de desistências, após um ano de tratamento (n = 2104), foram motivadas pelos efeitos secundários (Kamal-Bahl *et al.*, 2008).

Dos doentes tratados com ácido nicotínico de libertação prolongada, apenas 30% alcançou uma dose de manutenção diária de 1000 mg ou mais, e apenas 7,6% atingiu a dose de 2000 mg por dia após um ano de tratamento (Kamal-Bahl *et al.*, 2008).

Os resultados obtidos são extremamente desencorajadores e justificam a pouca utilização desta terapêutica, uma vez que, após 52 semanas de tratamento, apenas 7,6% dos doentes atingiram doses terapêuticas de 2000 mg. As alterações lipídicas resultantes da toma de 1g/dia para 2g/dia de ácido nicotínico são muito diferentes (Kamal-Bahl *et al.*, 2008).

III.3. Ácido Nicotínico - Efeitos lipídicos

Os efeitos do ácido nicotínico sobre os lípidos plasmáticos dependem da dose e da lipoproteinemia subjacente. Para obter alterações clinicamente significativas dos níveis de lípidos sanguíneos são geralmente necessárias doses de 1g/dia. No entanto, para atingir o efeito recomendado sobre os lípidos são necessárias doses de 1,5g/dia ou 2g/dia (Knopp, 1999).

Os efeitos lipídicos do ácido nicotínico estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Efeitos lipídicos do ácido nicotínico (adaptado de Parhofer, 2009).

Classe de lipoproteína	Efeitos
	↓ VLDL
	↓ IDL
Lipoproteínas constituídas com Apo B	↓ LDL
	↓ Apo B
	↓ LDL
Lipoproteínas constituídas com Apo A	↑ HDL
	↑ Apo A-I
	↑ colesterol total / HDL-c
Relações importantes	↑ LDL-c/HDL-c
	↓ Apo B / Apo A-I

As diferenças de eficácia relacionadas com a dose de 1g/dia ou 2g/dia de ácido nicotínico foram avaliadas num estudo duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 131 doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista. A Tabela 7 apresenta os resultados deste estudo.

Tabela 7 - Diferenças entre 1g/dia para 2g/dia de ácido nicotínico (adaptado de Carlson, 2005).

	LDL-c	HDL-c	TG
1 g/dia	-9 mg/dL	+15 mg/dL	-11 mg/dL
2 g/dia	-17 mg/dL	+26 mg/dL	-35 mg/dL

De acordo com os dados da Tabela 7, conclui-se que é muito importante que o doente atinja doses de 2g/dia, uma vez que as alterações dos níveis de LDL-c e HDL-c são praticamente duplicadas (-9mg/dL para -17mg/dL e +15mg/dL para + 26mg/dL, respectivamente), e no caso dos TG são triplicadas (-11mg/dL para -35mg/dL).

III.5. Ácido Nicotínico - Principais Estudos

Em 1955, o ácido nicotínico foi reconhecido como um tratamento para a dislipidémia, sendo o primeiro e o mais forte modificador dos níveis de HDL-c disponível até aos dias de hoje.

Apesar de o ácido nicotínico inicialmente ter sido utilizado em monoterapia ou em combinação com fibratos (e.g. gemfibrozil) ou resinas (e.g. colestipol), actualmente é indicado, principalmente, em combinação com estatinas (e.g. sinvastatina) (Singh *et al.*, 2007). Esta associação resulta dos dados obtidos na realização de numerosos estudos com o objectivo de avaliar o potencial do ácido nicotínico em monoterapia e em associação com os diferentes agentes dislipidémicos, na elevação dos níveis de HDL-c, na redução da aterosclerose, e na obtenção de resultados clínicos. Na Tabela 8 e 9 estão esquematizados, de forma sucinta, os estudos mais importantes.

Tabela 8 - Ensaios clínicos aleatórios e controlados do ácido nicotínico sobre o efeito nos níveis de HDL-c e na aterosclerose. Estudos de Imagiologia (adaptado de Singh *et al.*, 2007).

Estudos de Imagiologia	Agente (s) Especial (ais)	Doentes a receber tratamento n/N (%)	Aumento dos níveis de C-HDL, %	Duração do seguimento anos	Resultados ^a
CLAS I	Ác. Nicotínico + colestipol	94/188 (50,0)	37	2	Redução da aterosclerose coronária
CLAS II	Ác. Nicotínico + colestipol	75/138 (54,3)	37	4	Redução da aterosclerose coronária
FATS	Ác. Nicotínico + colestipol	48/146 (32,9)	43	2,5	Redução da aterosclerose coronária; redução dos casos de morte, EAM
CLAS Fem	Ác. Nicotínico + colestipol	80/162 (49,4)	38	2	Redução da aterosclerose femoral
SCRIP	Ác. Nicotínico + colestipol + gemfibrozil + lovastatina	145/300 (48,3)	12	4	Redução da aterosclerose coronária; Redução da frequência de formação de novas lesões coronárias
ARBITER 2	Ác. Nicotínico + estatina	87/167 (52,1)	21	1	Redução da EIM carotídea
ARBITER 3	Ác. Nicotínico + estatina	87/167 (52,1)	23	2	Redução da EIM carotídea

Abreviaturas - ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol; CLAS: Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study; CLAS Fem: Femoral Atherosclerosis Group of CLAS; FATS: Familial Atherosclerosis Treatment Study; EIM: Espessura da Íntima Média; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; SCRIP: Stanford Coronary Risk Intervention Project.

^aA morte refere-se à mortalidade por todas as causas.

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidemia e diferentes mecanismos de libertação

Estes estudos demonstraram consistentemente que o ácido nicotínico, em combinação com agentes anti-dislipidémicos, apresentou aumentos nos níveis de HDL-c, assim como benefícios anti-ateroscleróticos (Tabela 8) (adaptado de Singh *et al.*, 2007).

Tabela 9 - Ensaios clínicos aleatórios e controlados do ácido nicotínico sobre o efeito nos níveis de HDL-c e nos resultados clínicos (adaptado de Singh *et al.*, 2007).

Estudos de Imagiologia	Agente (s) especial (ais)	Doentes a receber tratamento, n/N (%)	Aumento dos níveis de HDL-c (%)	Duração do Seguimento, Anos	Resultados^a
CDP	Ác. Nicotínico	1119/8341 (13,4)	NR	6	Redução (27%) do EAM não fatal
CDP follow-up	Ác. Nicotínico	1119/8341 (13,4)	NR	15	Redução (11%) dos casos de morte
Stockholm	Ác. Nicotínico + Clofibrato	279/555 (50,3)	NR	5	Redução (26%) dos casos de morte; redução (36%) da morte por DAC
HATS	Ác. Nicotínico + Sinvastatina	38/160 (23,8)	26	3,2	Redução (90%) da primeira ocorrência de morte, causado por EAM e/ou AVC
AFREGS	Ác. Nicotínico + Gemfibrozil + Colestiramina	71/143 (49,7)	36	2,5	Redução (13%) dos resultados clínicos compostos por: EAM, AIT, AVC e morte

Abreviaturas - CDP: Coronary Drug Project; Stockholm: Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study; HATS: HDL Atherosclerosis Treatment Study; AFREGS: Armed Forces Regression Study; NR: Não Relatado; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; DCC: Doença Cardíaca Coronária; AIT: Acidente Isquémico Transitório.

^aA morte refere-se à mortalidade por todas as causas.

Em geral, o tratamento com ácido nicotínico, isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-dislipidémicos, apresentou benefícios clínicos (Singh *et al.*, 2007).

O Coronary Drug Project (CDP) (Tabela 9) foi um importante estudo prospectivo, controlado com placebo, com o objectivo de comparar a eficácia clínica de cinco esquemas diferentes de modificação de lípidos, incluindo o ácido nicotínico (3g) em homens que sofreram enfarte do miocárdio.

A terapia com ácido nicotínico resultou numa redução de 10% no colesterol total e de 26% nos níveis de TG. Essas alterações foram acompanhadas por uma redução de 27% no enfarte de miocárdio não-fatal, após 5 anos. Decorridos 15 anos de acompanhamento, os doentes apresentaram uma redução de 11% em todas as causas de mortalidade *versus* placebo (Singh *et al.*, 2007).

O CDP foi um dos primeiros estudos a demonstrar que a terapêutica com ácido nicotínico reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares (Singh *et al.*, 2007).

III.6. Ácido Nicotínico - Diferentes Formulações

O ácido nicotínico está disponível em 3 formulações específicas: libertação imediata, libertação controlada e libertação prolongada. Estas formulações apresentam diferenças tanto ao nível da farmacocinética, como da eficácia e do perfil de segurança (McKenney, 2004).

As duas primeiras formulações de ácido nicotínico apresentavam muitas limitações, o *flushing*, associado principalmente a formulações de libertação imediata, e a hepatotoxicidade, associada com formulações de libertação controlada. Esta última formulação não está aprovada pela *Food and Drug Administration*, sendo apenas comercializada em suplementos alimentares (Pieper, 2002; Vosper, 2009). Por outro lado, as formulações de libertação prolongada apresentavam menor incidência de *flushing* e hepatotoxicidade.

Os efeitos secundários das diferentes formulações estão relacionados com a extensão de absorção e subsequente metabolismo do ácido nicotínico, que origina diferentes produtos. A compreensão das diferenças dos efeitos secundários, entre as várias formas de apresentação do ácido nicotínico, requer uma revisão da farmacocinética deste composto.

O ácido nicotínico sofre um efeito de primeira passagem metabólica no fígado, onde é metabolizada por duas vias hepáticas (Figura 12). As vias hepáticas têm diferentes afinidades e capacidades de metabolização do ácido nicotínico (McKenney, 2004).

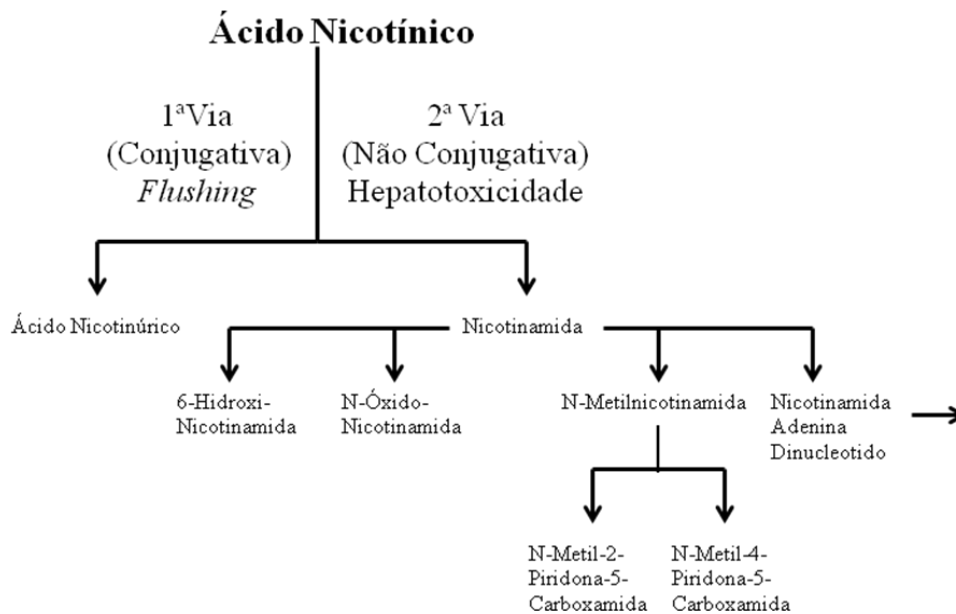


Figura 12: Metabolismo hepático do ácido nicotínico (adaptado de McKenney, 2004).

Na primeira via (via conjugativa), o ácido nicotínico é conjugado com a glicerina para formar o ácido nicotinúrico. Esta via tem uma baixa afinidade, mas uma grande capacidade para a glicerina e está associada ao *flushing* (McKenney, 2004).

A segunda via (via não conjugativa) envolve várias reacções metabólicas de oxidação-redução que produzem a nicotinamida e uma série de produtos relacionados, tais como, a N-metilnicotinamida, e, finalmente, vários metabolitos de pirimidina. Este percurso não conjugativo possui uma alta afinidade, mas uma baixa capacidade e está

associado aos efeitos de hepatotoxicidade (Figura 12). Desta forma, a taxa de absorção das diferentes formulações influenciam a extensão do metabolismo por cada via, os tipos de metabolitos formados e o perfil dos efeitos colaterais (McKenney, 2004).

O ácido nicotínico de libertação imediata é completamente absorvido após 1 a 2 horas (Pieper, 2002). A absorção do ácido nicotínico de libertação controlada varia de produto para produto e até mesmo de lote para lote, mas é geralmente superior a 12 horas (Pieper, 2002; Vosper, 2009). O ácido nicotínico de libertação prolongada tem uma taxa de absorção de 8 a 12 horas (Knopp, 2000).

O ácido nicotínico de libertação imediata liberta o fármaco rapidamente em grandes quantidades, saturando de forma rápida a via não conjugativa. Desta forma, há uma maior quantidade de fármaco que sofre metabolização pela via conjugativa, provocando uma alta incidência de *flushing* (Pieper, 2002; Vosper, 2009). Por outro lado, o ácido nicotínico de libertação controlada é maioritariamente metabolizado pela via não conjugativa, saturando-a de forma mais lenta. Como resultado, esta forma de apresentação do ácido nicotínico tem uma menor incidência de *flushing*, mas apresenta uma maior hepatotoxicidade (Pieper, 2002; Vosper, 2009).

O ácido nicotínico de libertação prolongada possui uma taxa de libertação intermédia, apresentando um melhor balanço metabólico ao longo das duas vias, resultando numa menor incidência de *flushing* e de efeitos hepáticos em comparação com o ácido nicotínico de libertação imediata e o de libertação controlada, respectivamente (Vosper, 2009).

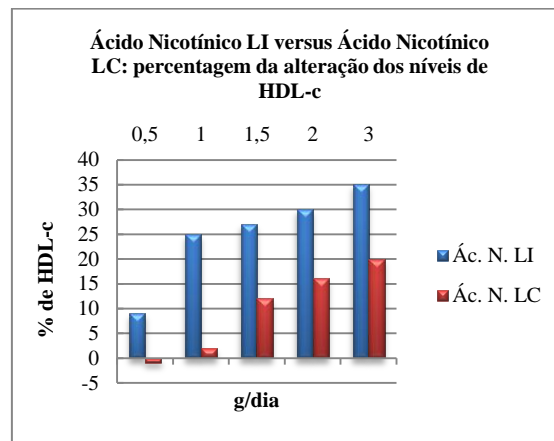
A segurança e a eficácia do ácido nicotínico de libertação imediata e de libertação controlada foram comparadas num estudo publicado, em 1994, por McKenney e colegas. Neste estudo foram administrados em doentes dislipidémicos, de forma aleatória, ácido nicotínico de libertação imediata e de libertação controlada, durante 30 semanas. A escala de doses foi 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 e 3,0 g/dia, sequencialmente administradas em intervalos de 6 semanas. Aos doentes foi administrado uma dose de aspirina para adultos, 30 minutos antes da dose de ácido nicotínico, de forma a minimizar os efeitos adversos.

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidemia e diferentes mecanismos de libertação

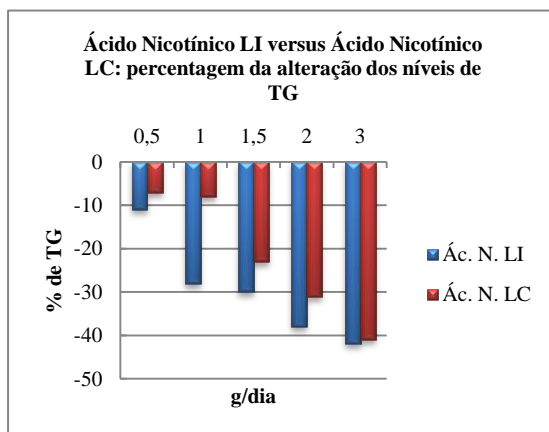
Os resultados avaliados incluíram os níveis de HDL-c, de LDL-c, de TG; os níveis de enzimas no fígado; os sintomas e os efeitos adversos; a percentagem de abandono ao tratamento.

O ácido nicotínico de libertação imediata esteve associada a maiores aumentos dos níveis de HDL-c do que o ácido nicotínico de libertação controlada, em todas as doses administradas (Figura 13a).

(a)



(b)



(c)

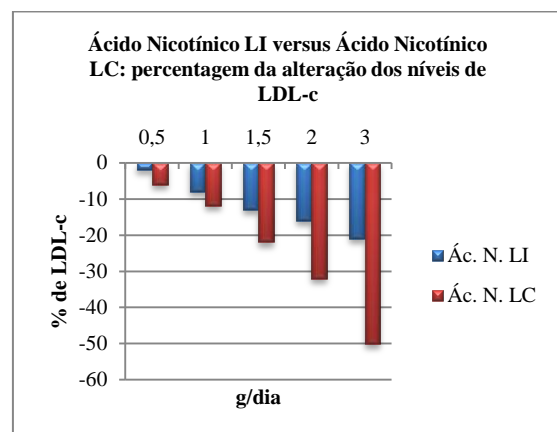


Figura 13: Ácido nicotínico de libertação imediata (LI) versus ácido nicotínico de libertação controlada (LC): (a) alteração dos níveis de HDL-c; (b) alteração dos níveis de TG; (c) alteração dos níveis de LDL-c (adaptado de McKenney *et al.*, 1994).

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidemia e diferentes mecanismos de libertação

O ácido nicotínico de libertação imediata (1 g/dia) causou uma redução maior nos valores de TG do que o ácido nicotínico de libertação controlada, em todas as doses (Figura 13b). Em contraste, o ácido nicotínico de libertação controlada reduziu mais os valores de LDL-c (Figura 13c).

O grupo dos doentes tratados com ácido nicotínico de libertação imediata reportou uma maior incidência de *flushing*, cerca de 29% na dose de 1g/dia e 53% na dose de 3g/dia, quando comparados com os doentes administrados com ácido nicotínico de libertação controlada, cerca de 13% com a dose de 1g/dia e 22% na dose de 3g/dia. Os incidentes de intolerância gastrointestinal e fadiga foram mais elevados no grupo administrado com o fármaco na forma de libertação controlada do que no grupo de libertação imediata (56% *versus* 14% e 33% *versus* 14%, respectivamente, com doses de 3g/dia).

O resultado mais importante desta investigação foi os níveis de enzimas hepáticas avaliadas, o aspartato aminotransferase e a alanina aminotransferase, que apresentaram valores acima dos considerados normais, nos doentes administrados com ácido nicotínico de libertação controlada, numa dose igual ou superior a 1,5g/dia, e no grupo de doentes administrados com ácido nicotínico de libertação imediata.

Dos doentes em estudo que receberam o ácido nicotínico de libertação controlada, 78% desistiram do estudo, enquanto apenas 39% dos doentes do grupo ao qual foi administrado ácido nicotínico de libertação imediata abandonaram a terapia. Dos doentes que receberam a forma de libertação controlada e que abandonaram o estudo, 67% apresentou níveis de aminotranferases, no fígado, três vezes superiores aos níveis normais, e 33% sofria também de sintomas de disfunção hepática (fadiga, náusea e anorexia).

Num estudo duplo-cego, aleatório, envolvendo 223 doentes dislipidémicos, pretendeu-se testar a eficácia e a segurança do ácido nicotínico de libertação prolongada e de libertação imediata. Neste estudo, foi administrado aleatoriamente 1,5 g ácido nicotínico de libertação prolongada (n = 76), 1,5 g ácido nicotínico de libertação imediata (n = 73) e placebo (n = 73), durante 25 semanas. Os doentes tratados com ácido nicotínico foram inicialmente pré-tratados com ácido nicotínico (do tipo

correspondente ao estudo) em doses crescentes, durante 4 semanas, após as quais atingiram a dose de 1,5g/dia. Ao fim de 8 semanas, a dose de ácido nicotínico de libertação imediata foi aumentada para 3 g/dia e o estudo decorreu durante mais 8 semanas (Pieper, 2002).

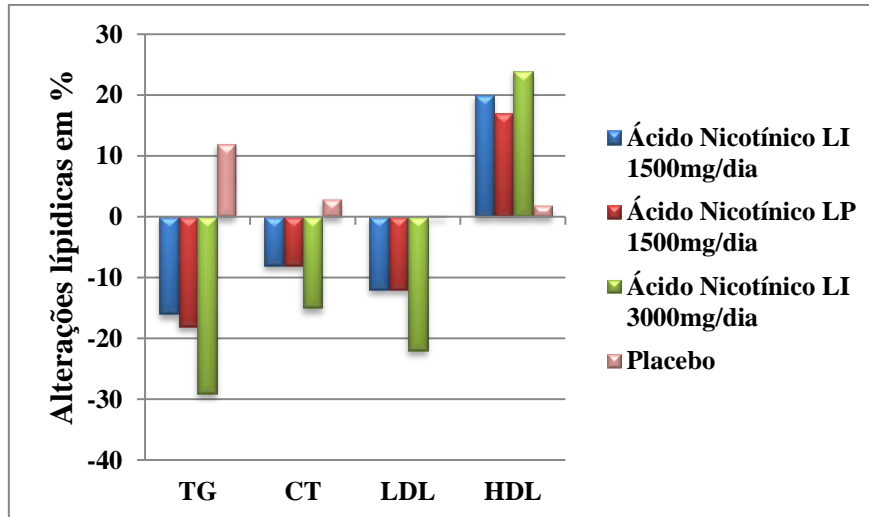


Figura 14: Alterações dos níveis de triglicerídeos, de colesterol total (CT), de LDL-c e de HDL-c nos doentes tratados com ácido nicotínico de libertação imediata *versus* ácido nicotínico de libertação prolongada (adaptado de Pieper, 2002).

Com uma dose diária de 1,500 mg de ácido nicotínico de libertação imediata e 1,500 mg de ácido nicotínico de libertação prolongada, os efeitos foram muito semelhantes. De acordo com os dados da Figura 14, ocorreu uma redução de 16 e 18%, respectivamente, nos níveis de TG, igual redução nos níveis de colesterol total e de LDL-c e um aumento nos níveis de HDL-c (20% e 17%, respectivamente). No entanto, um aumento da dose de 1,500 mg para 3000 mg de ácido nicotínico de libertação imediata, verificou-se uma melhoria em todos os parâmetros lipídicos (Pieper, 2002).

Neste estudo, os níveis de enzimas do fígado estavam dentro dos considerados normais (Pieper, 2002).

O número de doentes que reportaram sofrer de *flushing* foi diminuindo ao longo do tempo, sendo que no final, 33% e 44% dos doentes que foram tratados com ácido

nicotínico de libertação prolongada e de libertação imediata, respectivamente, relataram episódios de *flushing*. Os efeitos gastrointestinais foram semelhantes em ambos os grupos (Pieper, 2002).

Os resultados destes estudos destacam as potenciais vantagens e desvantagens de cada uma das formulações de ácido nicotínico (Pieper, 2002). Em conclusão, a formulação de ácido nicotínico de libertação imediata está associada a aumentos maiores nos níveis de HDL-c, menores valores de TG, mas reduções inferiores de LDL-c quando comparado com doses equivalentes de ácido nicotínico de libertação controlada. A maior incidência de *flushing* ocorre com a administração de ácido nicotínico de libertação imediata. No entanto, o ácido nicotínico de libertação controlada pode produzir níveis altos das enzimas hepáticas e, mais frequentes, efeitos gastrointestinais.

A formulação de ácido nicotínico de libertação prolongada demonstrou uma eficácia lipídica comparável à de libertação imediata, quando comparadas doses iguais, estando associado a uma menor incidência de *flushing* sem aumento do risco hepático, como aconteceu com a formulação de libertação controlada (Pieper, 2002). Os resultados obtidos com doses de 3 g de ácido nicotínico de libertação imediata foram melhores em todos os parâmetros lipídicos, mas provocaram maiores níveis de *flushing*.

Apesar dos resultados favoráveis da formulação de ácido nicotínico de libertação prolongada, os efeitos secundários continuam, ainda que mais toleráveis, a impedir a correcta administração da medicação, existindo uma elevada taxa de falta de adesão à terapêutica.

IV. Laropiprant

Desde o conhecimento que o *flushing*, induzido pelo ácido nicotínico, é mediado principalmente pela interacção da prostaglandina D₂ (PGD₂) com o receptor específico DP1, tornou-se evidente a necessidade de desenvolver um antagonista selectivo deste receptor (Cheng *et al.*, 2006).

O laropiprant foi inicialmente desenvolvido para o tratamento da rinite alérgica (Van Hecken *et al.*, 2007). Este composto é rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração plasmática entre as 0,8 e as 2 horas, com um tempo de semi-vida plasmático de 12-18 horas. É eliminado principalmente após glucuronidação através do fígado. Uma pequena parte deste composto é metabolizada através do sistema citocromo P450 3A4 (Karanam *et al.*, 2007).

O laropiprant é altamente selectivo para o receptor DP1 (Dishy *et al.*, 2009). A inibição deste receptor não reduz a produção de nenhum tipo de prostaglandinas, mas inibe a vasodilatação após a formação de PGD₂. (Lai *et al.*, 2008).

Cheng e colaboradores efectuaram um estudo com o intuito de comprovar a eficácia do laropiprant na redução da vasodilatação cutânea induzida pelo ácido nicotínico (Cheng *et al.*, 2006). Neste estudo, os voluntários receberam três tratamentos diferentes de forma independente (Figura 15):

- Placebo administrado com ácido nicotínico de libertação imediata numa dose de 500 mg,
- 100 mg de laropiprant administrado com ácido nicotínico de libertação imediata na dose de 500 mg
- 100 mg de laropiprant administrado 60 minutos antes de ácido nicotínico de libertação imediata na dose de 500 mg.

Entre os diferentes tratamentos houve um intervalo de sete dias.

A Figura 15 apresenta os resultados deste estudo, os quais foram comprovados por imagiologia da perfusão por Laser Doppler (Cheng *et al.*, 2006).

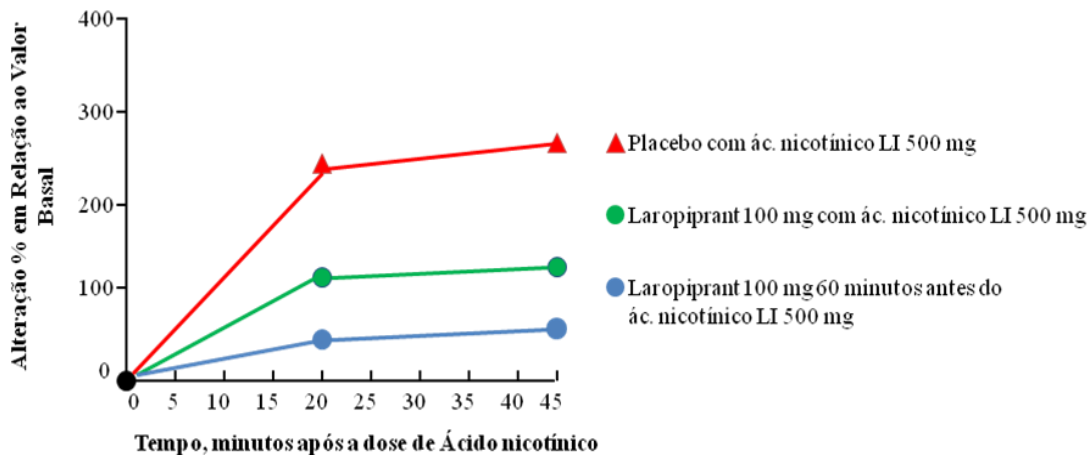


Figura 15: Eficácia do laropirant na redução da vasodilatação induzida pelo ácido nicotínico (adaptado de Cheng *et al.*, 2006).

Este estudo demonstrou que, após a administração oral de ácido nicotínico de libertação imediata com placebo, o *flushing* surge de forma rápida e intensa. Por outro lado, as formulações com laropirant (linha verde e azul) apresentam menor vasodilatação: De salientar a menor vasodilatação que ocorre quando o laropirant é libertado 60 minutos antes do ácido nicotínico de libertação imediata (curva azul).

Considerando os resultados deste estudo, tornou-se evidente que o potencial terapêutico do ácido nicotínico poderia ser finalmente bem aproveitado, uma vez que é possível controlar a intensidade do *flushing*, tornando viáveis formulações com maiores concentrações de ácido nicotínico.

Diversos estudos demonstraram que, com a administração de doses de 20 mg e 40 mg de laropirant ocorria uma redução máxima de *flushing* induzido aquando da toma de

1 g e 2 g de ácido nicotínico respectivamente (Hussein e Nicholls, 2010). Embora o laropiprant seja um potente inibidor do receptor DP1, isso não se traduz na eliminação do *flushing* em todos os doentes (Lai *et al.*, 2008). Provavelmente outros mediadores, tais como a PGE₂ e a serotonina, estão envolvidos (Papaliadis *et al.*, 2008).

O laropiprant apresenta também afinidade para o receptor do TXA₂, embora esta afinidade seja substancialmente menos potente do que para o receptor DP1. O receptor do TXA₂ desempenha um papel importante na função plaquetária, contudo, o laropiprant em doses terapêuticas não exerce um efeito clinicamente relevante sobre o tempo de hemorragia e da agregação plaquetária induzida pelo colagénio (Papaliadis *et al.*, 2008). À luz dos conhecimentos actuais, o laropiprant não afecta as propriedades do ácido nicotínico e tem poucos efeitos colaterais (Felts, 2008).

No decurso de ensaios clínicos controlados com laropiprant, em voluntários saudáveis, verificou-se que foram geralmente bem toleradas doses únicas até 900 mg e doses múltiplas até 450 mg, uma vez por dia durante 10 dias (EMEA, 2008).

Num estudo duplo-cego, aleatório, controlados com placebo, de 3 “braços” paralelos (Figura 16) avaliou-se os benefícios do laropiprant no *flushing* induzido pelo ácido nicotínico de libertação prolongada (Maccubbin *et al.*, 2008). Um total de 1.613 doentes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista foram registados (Maccubbin *et al.*, 2008).

Aleatoriamente foi administrado a cada doente um dos três tratamentos diferentes diários: ácido nicotínico de libertação prolongada 1g/laropiprant 20 mg (n = 800), ácido nicotínico de libertação prolongada 1g (n = 543) ou placebo (n = 270), na razão de 3:2:1, respectivamente (Maccubbin *et al.*, 2008).

Após 4 semanas de tratamento, as doses de ácido nicotínico de libertação prolongada e ácido nicotínico de libertação prolongada/laropiprant foram aumentadas para 2 g e 2 g/40 mg respectivamente, por um período terapêutico adicional de 20 semanas (Figura 16) (Maccubbin *et al.*, 2008).

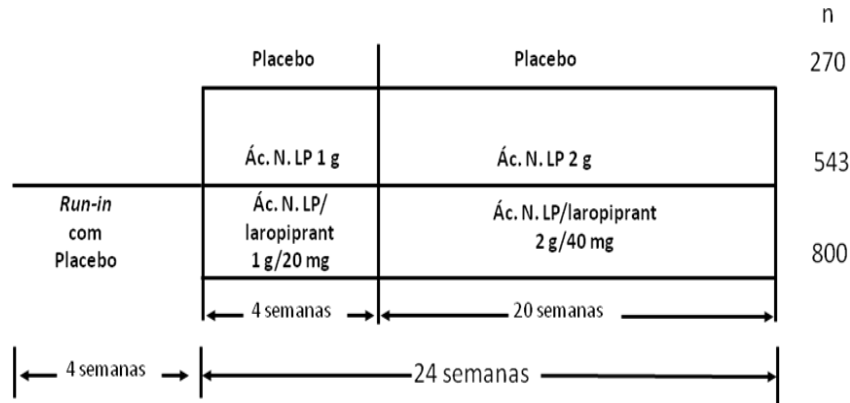


Figura 16: Estudo duplo-cego, aleatório, controlados com placebo, de 3 “braços” (adaptado de Maccubbin *et al.*, 2008). Abreviaturas - Ác. N. LP: Ácido Nicotínico Libertação Prolongada.

As amostras de sangue foram obtidas para avaliar a eficácia e a segurança, em 9 visitas clínicas agendadas nas semanas -4, -2, 0 (dia 1), 2, 4, 8, 12, 18 e 24. Duas semanas após a visita final, os doentes foram questionados sobre as eventuais reacções adversas, especificamente o *flushing*. Os resultados estão apresentados na Figura 17.

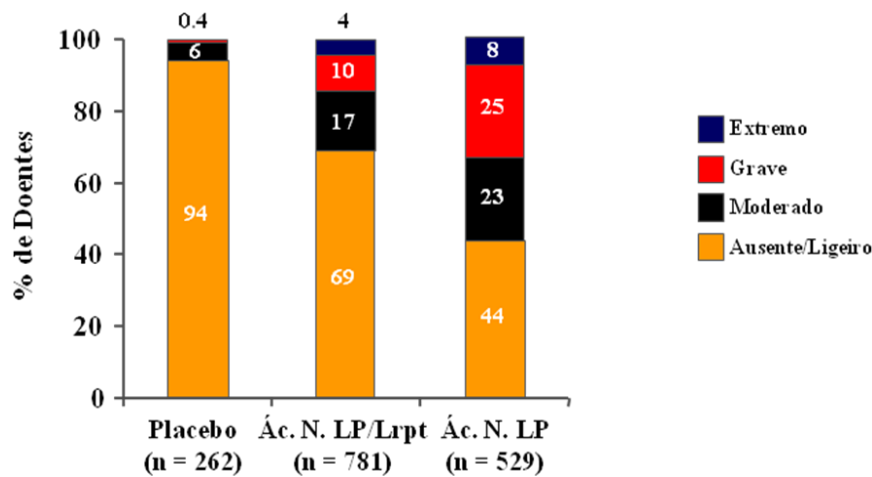


Figura 17: Grau de incidência de *flushing* na primeira semana de tratamento (adaptado de Maccubbin *et al.*, 2008). Abreviaturas: Ác. N. LP/Lrpt: Ácido Nicotínico/Laropirant

O estudo efectuado por Maccubbin e colaboradores demonstram que, na primeira semana de tratamento, os doentes tratados com ácido nicotínico de libertação

prolongada/laropirant apresentaram melhores resultados do que o grupo de doentes administrados apenas com ácido nicotínico de libertação prolongada:

- *Flushing* moderado: 17% versus 23%

- *Flushing* grave ou mais acentuado: 14% versus 33%

- 69% dos doentes tratados com ácido nicotínico de libertação prolongada/laropirant sofreram nenhum ou ligeiro *flushing* na primeira semana.

Os doentes tratados com ácido nicotínico de libertação prolongada/laropirant sofreram, menos dias por semana, sintomas moderados ou graves de *flushing*, durante as semanas 2 e 24 (Figura 18a) do que os doentes tratados com ácido nicotínico de libertação prolongada (Maccubbin *et al.*, 2008). Os grupos de tratados com ácido nicotínico tiveram um aumento de *flushing* durante a semana 5, quando a dose foi duplicada (Figura 18a e 18b).

A percentagem de doentes que apresentaram sintomas moderados ou mais graves de *flushing*, em cada semana, foi menor nos doentes tratados com ácido nicotínico em associação com o laropirant (Figura 18b) (Maccubbin *et al.*, 2008).

Além das 6 semanas de tratamento, os doentes no grupo administrado com ácido nicotínico de libertação prolongada continuaram a experimentar o mesmo nível de *flushing* comparável à observada na semana 6. Por outro lado, os doentes tratados com ácido nicotínico de libertação prolongada e laropirant sofreram gradualmente menos rubor, atingindo níveis comparáveis aos do grupo placebo (Figura 18b) (Maccubbin *et al.*, 2008)

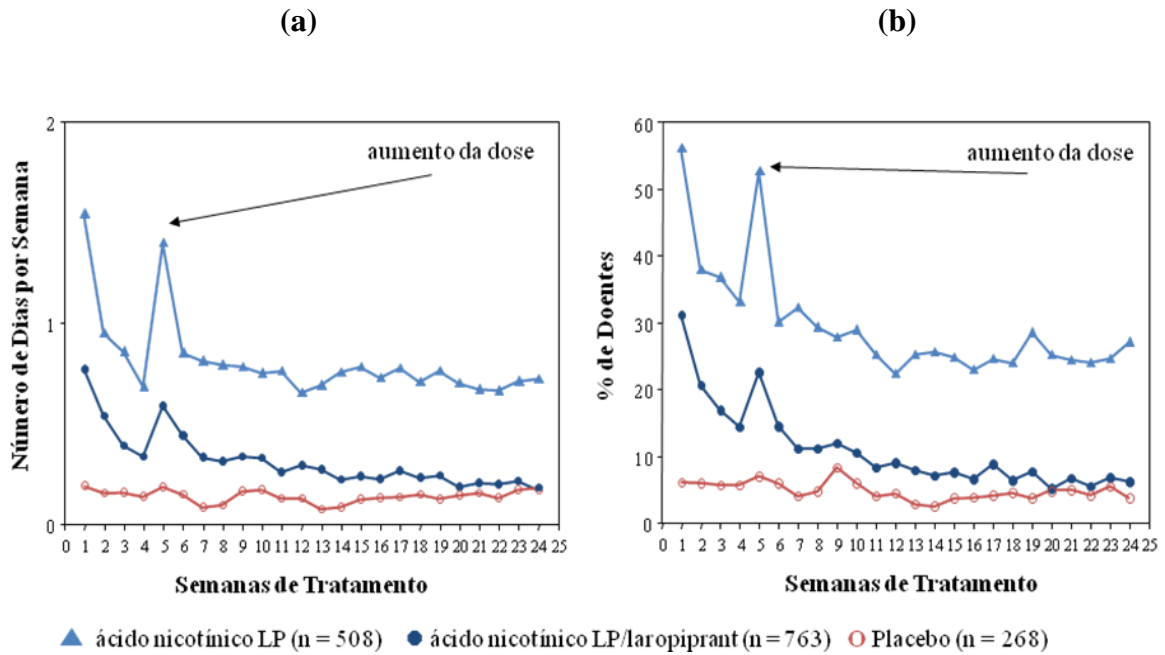


Figura 18: (a) Número médio de dias por semana com sintomas moderados ou mais acentuados de *flushing* nas semanas 1-24; (b) Percentagem de doentes com sintomas moderados ou mais acentuados de *flushing* nas semanas 1-24 (adaptado de Maccubbin *et al.*, 2008).

Com base nos resultados obtidos por Maccubbin *et al.*, conclui-se que o laropiprant diminuiu a incidência do *flushing* induzido pelo ácido nicotínico, assim como, a sua intensidade ao longo do tempo, apresentando resultados muito próximos da administração de placebo (Figura 18a e 18b). O laropiprant permitiu a simplificação da posologia, sendo possível proceder-se a uma passagem rápida das doses de 1 g para 2 g diárias.

Estes resultados provam que a associação de ácido nicotínico de libertação prolongada com o laropiprant tem um futuro promissor, uma vez que o principal efeito adverso que impedia a correcta realização da terapêutica está controlado (Maccubbin *et al.*, 2008).

V. Tredaptive

O produto comercial Tredaptive[®] é constituído por comprimidos de libertação modificada com camada dupla contendo 1000 mg de ácido nicotínico de libertação prolongada e 20 mg de laropirant de libertação imediata. Nesta apresentação, a matriz deve permanecer intacta, não devendo o comprimido ser dividido nem cortado antes da sua administração (EMEA, 2008).

O ácido nicotínico, como já foi explicado anteriormente, é um fármaco muito antigo com propriedades dislipidémicas, que induz um único espectro de alterações no perfil lipídico (Carlson, 2005). A fraca tolerância ao *flushing* induzido por doses que produzem alterações significativas no perfil lipídico tem limitado o uso do ácido nicotínico na prática clínica (Hussein e Nicholls, 2010).

Com base nestas considerações, surgiu a necessidade de criar um fármaco que conseguisse evitar/controlar o *flushing* sem impedir o correcto funcionamento do ácido nicotínico. O laropirant, como já foi explicado anteriormente, é um antagonista potente e selectivo do receptor DP1, evitando a vasodilatação. Com a descoberta do mecanismo de acção pela qual o ácido nicotínico desencadeia o *flushing* tornou-se evidente que o “velho fármaco voltará a ter um futuro promissor”.

O Tredaptive[®] está indicado no tratamento da dislipidémia, em particular nos doentes com dislipidémia e em doentes com hipercolesterolemia primária (Resumo das Características do Medicamento Tredaptive[®], 2009).

Este medicamento deve ser utilizado nos doentes em associação com as estatinas, quando o efeito hipocolesterolemizante da estatina em monoterapia é inadequado/insuficiente. Este produto só pode ser utilizado em monoterapia nos doentes em que os inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas) são considerados inadequados ou não são tolerados.

Durante a terapêutica com Tredaptive® deve prosseguir-se com a dieta e com outros tratamentos não farmacológicos (e.g. actividade física, redução ponderal) (Resumo das Características do Medicamento Tredaptive®, 2009).

Realizou-se um estudo multicêntrico, com dupla ocultação, factorial, aleatório, envolvendo 1.398 doentes, dos quais 44% eram homens e 56% mulheres, com idades compreendidas entre os 20 e os 85 anos (EMEA, 2008).

Os doentes apresentavam um diagnóstico de hipercolesterolemia primária (75%) ou dislipidemia mista (25%), com valores médios de LDL-c = 151,3; HDL-c = 52,8 e TG = 134,5 (com tratamento). O estudo teve como objectivo comparar a eficácia lipídica e a segurança do ácido nicotínico de libertação prolongada/laropirant (n = 195), com a sinvastatina (todas as doses agrupadas; n = 593) e o ácido nicotínico de libertação prolongado/laropirant + sinvastatina (todas as doses agrupadas; n = 610) (EMEA, 2008).

Depois de 6 a 8 semanas em que os doentes estiveram privados de fármacos modificadores de lípidos (lavagem de fármacos), seguidas de 4 semanas com placebo, 1.398 doentes foram aleatoriamente escolhidos para cada um dos sete “braços” de tratamento (Figura 19), durante um período de 4 semanas.

Durante as primeiras 4 semanas, foram administrados tratamentos diários de:

- Ácido nicotínico de libertação prolongada 1g/20mg laropirant (Ác. N. LP/Lrpt) + sinvastatina (10, 20 ou 40 mg por dia); n = 610
- Ácido nicotínico de libertação prolongada 1g/20mg laropirant (Ác. N. LP/Lrpt); n = 195
- Sinvastatina em monoterapia (10, 20 ou 40 mg por dia); n = 593.

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidémia e diferentes mecanismos de libertação

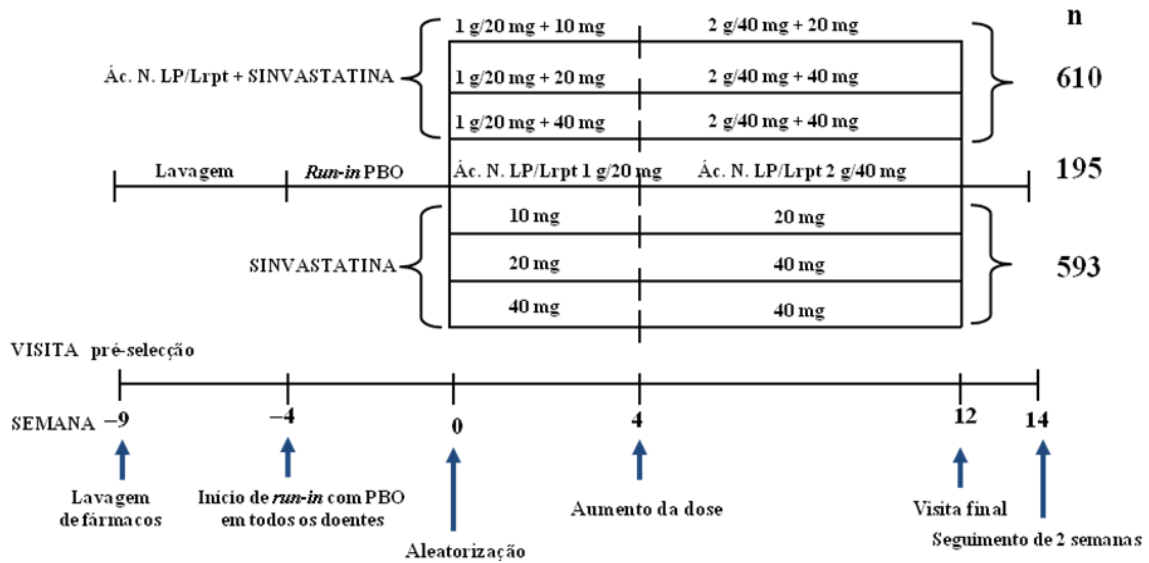


Figura 19: Estudo EMEA multicêntrico, com dupla ocultação, factorial, aleatório (adaptado de EMEA, 2008). Abreviaturas - Ác. N. LP/Lrpt: Ácido Nicotínico de Libertação Prolongada/Laropirant; PBO: Placebo.

Após 4 semanas de tratamento, as doses de ácido nicotínico LP/laropirant e sinvastatina foram duplicadas em todos os tratamentos (excepto os que iniciaram só com a sinvastatina 40 mg (manteve-se inalterado), e a co-administração de ácido nicotínico LP/laropirant 1g/20mg + sinvastatina 40 mg, que foi aumentada para 2g/40mg + 40 mg) (Figura 19). O estudo prosseguiu durante mais oito semanas (EMEA, 2008).

Após 12 semanas de tratamento, verificou-se grandes alterações na eficácia lipídica dos diferentes tratamentos, sendo de realçar os ocorridos após a duplicação da dose de ácido nicotínico de libertação prolongada/laropirant, passadas as 4 semanas necessárias para a adaptação (Figura 20).

Ácido nicotínico no tratamento da dislipidemia e diferentes mecanismos de libertação

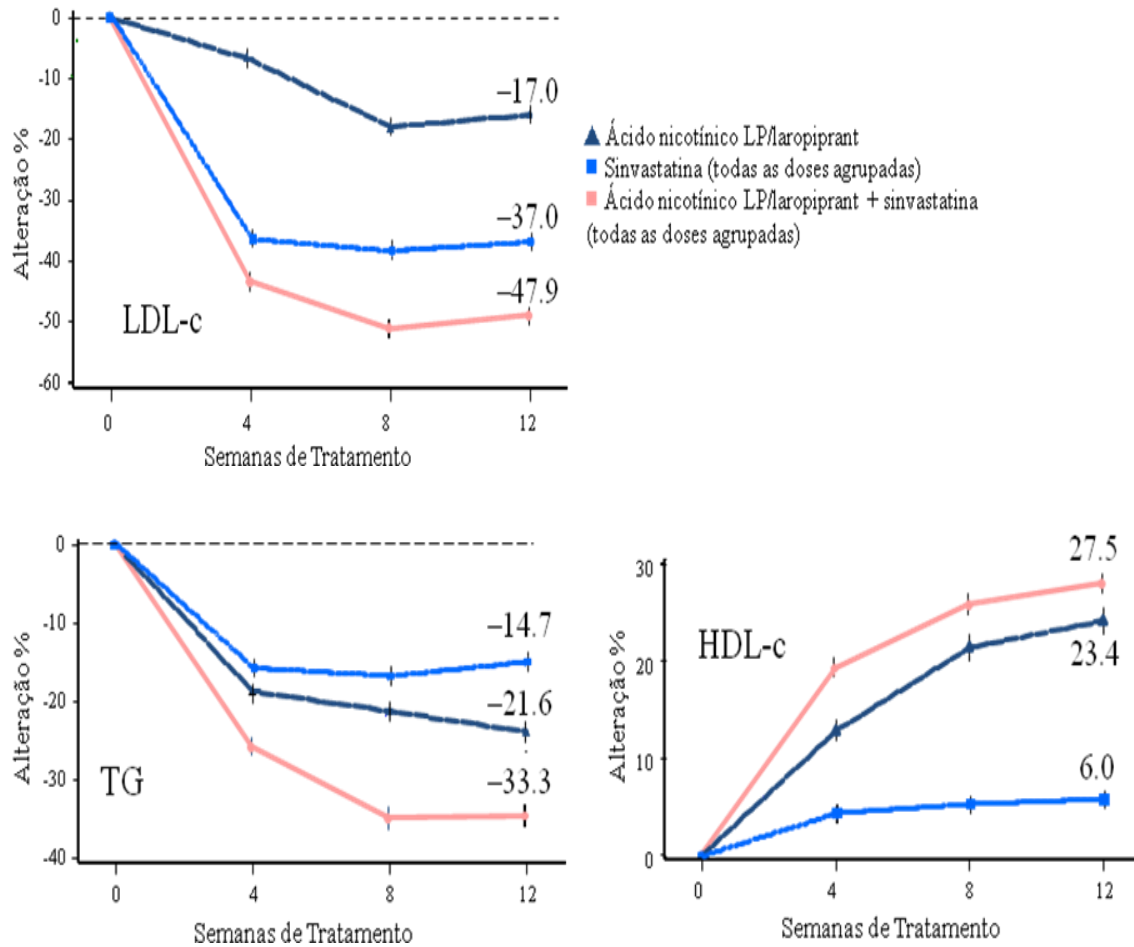


Figura 20: Eficácia lipídica do ácido nicotínico LP/laropirant *versus* simvastatina (todas as doses agrupadas) *versus* ácido nicotínico LP/laropirant + simvastatina (todas as doses agrupadas) (adaptado de EMEA, 2008).

O ácido nicotínico de libertação prolongada (LP)/laropirant 2g/40mg demonstrou ser um esquema de tratamento menos eficaz do que a simvastatina na redução dos níveis sanguíneos de LDL-c, obtendo-se valores de -17% e de -37%, respectivamente (Figura 20). Por outro lado, o ácido nicotínico de libertação prolongada (LP)/laropirant 2g/40mg obteve melhores resultados na redução dos níveis de TG do que a simvastatina (-21,6 e -14,7 respectivamente) e no aumento dos níveis de HDL-c (23,4 e 6 respectivamente) (Figura 20). Estes resultados demonstram a vantagem do Tredaptive® no tratamento de determinados parâmetros lipídicos (TG e HDL-c).

Deste estudo, pode concluir-se que o ácido nicotínico de libertação prolongada/laropiprant foi eficaz em todos os parâmetros, quer em monoterapia quer associada à sinvastatina. A associação constituída por ácido nicotínico de libertação prolongada/laropiprant + sinvastatina apresentou os melhores resultados em todos os parâmetros, demonstrando ser uma futura associação a considerar na terapêutica da dislipidémia em Portugal.

Contra-Indicações Terapêuticas

O Tredaptive[®] está contra-indicado na hipersensibilidade conhecida aos fármacos ou a qualquer um dos outros componentes da formulação; na disfunção hepática significativa ou inexplicada; na doença ulcerosa péptica activa; na hemorragia arterial (Resumo das Características do Medicamento Tredaptive[®], 2009).

VI. Conclusão

A morbidade e a mortalidade associadas às doenças cardiovasculares continuam a ser inaceitavelmente elevadas, apesar do uso generalizado das estatinas para controlo dos níveis de LDL-c. O HDL-c baixo é comum entre os doentes dislipidémicos e representa uma importante fonte de risco cardíaco sub-tratado. O ácido nicotínico, actualmente o agente farmacológico mais potente disponível para a correcção dos baixos níveis de HDL-c, tem demonstrado, em muitos ensaios clínicos, ser capaz de inibir a progressão da aterosclerose e reduzir as taxas de eventos cardiovasculares.

Durante décadas, as únicas abordagens de prevenir o *flushing* induzido pelo ácido nicotínico, baseavam-se em medidas conservadoras ou na administração de medicamentos não selectivos, como a aspirina ou os AINES. A introdução do laropirant, um antagonista potente e selectivo do receptor DP1, que reduz o *flushing* no início da terapêutica e na utilização continuada do ácido nicotínico, possibilitou que mais doentes beneficiem dos efeitos do ácido nicotínico sobre o perfil lipídico e na redução de eventos cardiovasculares. A associação do laropirant não afectou os efeitos farmacológicos do tratamento com ácido nicotínico.

A experiência inicial com ácido nicotínico/laropirant é encorajadora e mostra que o medicamento é bem tolerado e representa uma nova opção para abordar as dislipidémias, quer como monoterapia, quer em combinação com outros medicamentos que alteram o perfil lipídico, especialmente as estatinas.

Referências Bibliográficas

Assmann, G., Gotto, A. M. (2004). HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*, 109 (Supl. III), pp. III 8-III 14.

Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*, 95 (8), pp. 764-72.

Ballantyne, M. C., O'Keefe, H. J., Gotto, M. A. (2009). *Dyslipidemia and Atherosclerosis Essentials*. Jones and Bartlett Publishers, 4º Edição, Londres, U.K.

Benyó, Z., Gille, A., Kero, J., Csiky, M., Suchánková, M. C., Nüsing, R. M., Moers, A., Pfeffer, K., Offermanns, S. (2005). GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (12), pp. 3634-40.

Boden, W. E. (2000). High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High - Density Lipoprotein Intervention Trial. *The American Journal of Cardiology*, 86 (12A), pp. 19L-22L.

Bodor, E. T., Offermanns, S. (2008). Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *British Journal of Pharmacology*, 153 (Suppl.1), pp. S68-S75.

Borges, L. G. (2009). *Função endotelial e a sua relação com a composição da placa aterosclerótica*. Mestrado em Biologia Humana e Ambiente, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Campos, E. (2005). Classificação dos fenótipos de Fredrickson - perfis das lipoproteínas - ao entendimento dos genótipos. *Acta Medica Portuguesa*, 18, pp. 189-98.

Carlson, L. A. (2005). Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, 258 (2), pp. 94-114.

Chapman, J. (2005). Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidemia. *European Heart Journal*, 7(suppl F), pp. 56-62.

Cheng, K., Wu, T. J., Wu, K. K., Sturino, C., Metters, K., Gottesdiener, K., Wright, S. D., Wang, Z., O'Neill, G., Lai, E., Waters, M. G. (2006). Antagonism of the prostaglandin D₂ receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 103 (17), pp. 6682-87.

Dishy, V., Liu, F., Ebel, D. L., Atiee, G. J., De Lepeleire, I., Liu, F., Hoon, J. N., Van Hecken, A., Deprão, M., Hilliard, D., Greenberg, H., O'Neill, G., Metters, K., Gottesdiener, K. G., Wagner, J. A. (2009). Effects of aspirin when added to the prostaglandin D₂ receptor antagonist laropiprant on niacin-induced flushing symptoms. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49 (4), pp. 416-22.

EMA - European Medicines Agency. Relatório de Avaliação do CHMP de Tredaptive. EMA Document: EMA/348364/2008. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000889/human_med_001104.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp [Consultado em 23/08/2010]

Enciclopédia Britânica 2007 [CD-ROM], Encyclopædia Britannica, Inc., 15ª Edição

F.P. 9 (2008) *Farmacopeia Portuguesa 9* Infarmed, INCM, Lisboa.

Felts, A. S. (2008). Molecule of the month. TREDAPTIVE (nicotinic acid/laropiprant): a new lipid-modifying therapy for the treatment of LDL-c, HDL-c and triglycerides. *Current Topics in Medical Chemistry*, 8 (14), pp. 1310.

FPC - Fundação Portuguesa de Cardiologia. [Em linha]. Disponível em <http://www.fpcardiologia.pt/dislipedemia.aspx>. [Consultado em 15/09/2010].

Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. S. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, Porto Editora, 5ª Edição, Porto, Portugal.

Hussein, A. A., Nicholls, S. J. (2010). Critical appraisal of laropirant and extended-release niacin combination in the management of mixed dyslipidemias and primary hypercholesterolemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, pp. 183-90.

Kamal-Bahl, S. J., Burke, T. A., Watson, D. J., Wentworth, C. E. (2008). Dosage, titration, and gaps in treatment with extended release niacin in clinical practice. *Current Medical Research and Opinion*, 24 (6), pp. 1817-21.

Kamanna, V. S., Ganji, S. H., Kashyap, M. L. (2009). Niacin: an old drug rejuvenated. *Current Atherosclerosis Report*, 11 (1), pp. 45-51.

Kannel, W. B. (1987). Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy. *The American Journal of Cardiology*, 59 (2), pp. 80A-90A.

Karanam, B., Madeira, M., Bradley, S., Wenning, L., Desai, R., Soli, E., Schenk, D., Jones, A., Dean, B., Doss, G., Garrett, G., Crumley, T., Nirula, A., Lai, E. (2007). Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C] MK-0524, a prostaglandin D2 receptor antagonist, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 35 (7), pp. 1196-202.

Knopp, R. H. (1999). Drug treatment of lipid disorders. *The New England Journal of Medicine*, 341 (7), pp. 498-511.

Knopp, R. H. (2000). Evaluating niacin in its various forms. *The American Journal of Cardiology*, 86 (12A), pp. 51L-56L.

Lai, E., Wenning, L. A., Crumley, T. M., De Lepeleire, I., Liu, F., de Hoon, J. N., Van Hecken, A., Deprão, M., Hilliard, D., Greenberg, H., O'Neill, G., Metters, K., Gottesdiener, K. G., Wagner, J. A. (2008). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a prostaglandin D2 receptor antagonist. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83 (6), pp. 840-47.

Lin, Y., Mousa, S. S., Elshourbagy, N., Mousa, S. A. (2010). Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vascular Health and Risk Management*, 3 (6), pp. 73-85.

Maccubbin, D., Bays, H. E., Olsson, A. G., Elinoff, V., Elis, A., Mitchel, Y., Sirah, W., Betteridge, A., Reyes, R., Yu, Q., Kuznetsova, O., Sisk, C. M., Pasternak, R. C., Paolini, J. F. (2008). Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. *The International Journal of Clinical Practice*, 62 (12), pp. 1959-70.

Mahley, R. W., Bersot, T. P. (2006). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The McGraw-Hill Companies, 11^a Edição, New York, EUA.

McKenney, J. M., Proctor, J. D., Harris, S., Chinchili, V. M. (1994). A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *The Journal of the American Medical Association*, 271 (9), pp. 672-7.

McKenney, J. (2004). New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Archives of Internal Medicine*, 164, (7), pp. 697-705.

Mendes, A. I. (2004). *Estilo de vida e factores de risco, técnicas para auxiliar mudanças em dislipidémias*. Permanye, 2^a Edição, Portugal.

Murray, R., Granner, D., Mayes, P., Rodwell, V. (2003). *Harper's illustrated biochemistry*. The McGraw-Will Compains, 26^a Edição, USA.

NHLBI - National Heart Lung and Blood Institute. NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program – Adult treatment Panel III. [Em linha]. Disponível em http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm. [Consultado em 17/09/2010].

Paolini, J. F., Bays, H. E., Ballantyne, C. M., Davidson, M., Pasternak, R., Maccubbin, D., Norquist, J. M., Lai, E., Waters, M. G., Kuznetsova, O., Sisk, C. M., Mitchel, Y. B. (2008). Extended-release niacin/laropiprant: reducing niacin-induced flushing to better realize the benefit of niacin in improving cardiovascular risk factors. *Cardiology Clinics*, 26 (4), pp. 547-60.

Papaliadis, D., Boucher, W., Kempuraj, D., Michaelian, M., Wolfberg, A., House, M., Theoharides, T. C. (2008). Niacin-induced “flush” involves release of prostaglandin D2 from mast cells and serotonin from platelets: evidence from human cells in vitro and an animal model. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 327 (3), pp. 665-72.

Parhofer, K. (2009). Review of extended-release niacin/laropiprant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management*, 5, pp. 901-08.

Pike, N. B. (2005). Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (12), pp. 3400-03.

Pieper, J. A. (2002). Understanding niacin formulations. *The American Journal of Managed Care*, 8 (suppl 12), pp. S308-14.

Resumo das Características do Medicamento Tredaptive®. Ácido nicotínico LP/laropiprant, 1000mg/20mg, Merck Sharp & Dohme Ltd., Agosto 2009.

Singh, I. M., Shishehbor, M. H., Ansell, B. J. (2007). High-density lipoprotein as a therapeutic target; a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*, 298 (7), pp. 786-98.

SPA - Sociedade Portuguesa de Aterosclerose [Em linha]. Disponível em http://www.warpcrm.com/clientes/spa/img_upload/SPA_Consensus.pdf. [Consultado em 04/08/2010].

Van Hecken, A., Depré, M., De Lepeleire, I., Thach, C., Oeyen, M., Van Effen, J., Laethem, T., Mazina, K., Crumley, T., Wenning, L., Gottesdiener, K. M., Deutsch, P., Clement, P., Lai, E., Hoon, J. N. (2007). The effect of MK-0524, a prostaglandin D(2) receptor antagonist, on prostaglandin D (2)-induced nasal airway obstruction in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63 (2), pp. 135-41.

Vogt, A., Kassner, U., Hostalek, U., Steinhagen-Thiessen, E. (2006). Evaluations of safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. *Current Medical Research and Opinion*, 22 (2), pp. 417-25.

Vosper, H. (2009). Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidaemia. *British Journal of Pharmacology*, 158 (2), pp. 429-41.

Wilson, P. W., Abbott, R. D., Castelli, W. P. (1988). High density lipoprotein cholesterol and mortality - The Framingham Heart Study. *Journal of America Heart Association*, 8 (6), pp. 737-41.

WHO - World Health Organization (2004). Types of cardiovascular disease. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> [Consultado em 05/01/2011]. a)

WHO - World Health Organization. (2002). The World Health Report. Reducing Risk and Promoting Healthy Life, pp. 58-9. [Em linha]. Disponível em: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf. [Consultado em 11/11/2010]. b)

Yeshurun, D., Gotto, A. M. Jr. (1995). Hyperlipidemia: perspectives in diagnosis and treatment. *Southern Medical Journal*, 88 (4), pp. 379-91.