

TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA PRIMÁRIA COM ÁCIDO 5-METIL-PIRAZINA -2. CARBOXÍLICO (ACIPIMOX).

EDER C. R. QUINTÃO *, LUCIA N. DE CASTILHO **

Após período-controle de 2 meses, 14 pacientes hiperlipidêmicos foram tratados com acipimox (geralmente 750 mg/dia) durante aproximadamente 12 meses. Ocorreu redução média de colesterolemia: de 17%, sem que diminuísse significativamente a trigliceridemia, exceto nos casos de hipertrigliceridemia acima de 600 mg/100 ml. Por outro lado, a colesterolemia decresceu 23% nos casos de hiperlipidemia combinada (hipercolesterolemia com hipertrigliceridemia), mas apenas 13% nos casos de hipercolesterolemia isolada. Houve diminuição porcentual das betalipoproteínas de 49,3% para 43,5%, com simultâneo aumento desejável das alfa-LP de 18,5% para 25,9%, mas as pré-beta-LP ficaram estáveis. O incremento de uricemia foi de 13,7%, porém a glicemia, os testes orais de tolerância à glicose, a função hepática e a renal não se alteraram. Efeitos colaterais foram desprezíveis e a tolerância foi consideravelmente melhor do que aquela atribuída ao ácido nicotínico.

Inúmeras drogas têm sido investigadas como agentes para o tratamento da hiperlipidemia. Objetiva-se desenvolver medicações eficientes para a terapêutica da hipercolesterolemia, visto ser esse fator de risco de coronariopatia, como demonstram os estudos prospectivos^{1,2}, enquanto a hipertrigliceridemia é posta em dúvida como fator de risco³. Não obstante, justifica-se o emprego de medicamentos quando a hipertrigliceridemia é acentuada, condição capaz de provocar certas complicações clínicas como xantomatose, disseminada, dores abdominais e, mais raramente, pancreatite.

Destacam-se, como potentes anti-hiperlipidemia, clofibrate, ácido nicotínico e drogas derivadas, particularmente na hipertrigliceridemia isolada ou combinada à hipercolesterolemia. Seria desejável que drogas relacionadas com o ácido nicotínico, o qual é mais potente que o clofibrate^{4,5}, tivessem igual ação farmacológica e fossem desprovidas de seus efeitos indesejáveis^{5,7}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados em ambulatório com acipimox 14 pacientes (5 homens e 9 mulheres) durante aproximadamente 12 meses (tabela I) Com exceção dos

pacientes 1 e 2, todos foram admitidos com hipercolesterolemia, (níveis acima de 260 mg/100ml). Nenhum paciente era obeso ou clinicamente diabético, na ocasião da admissão, embora a curva glicêmica mostrasse intolerância à glicose nos casos 3,5 e 9 à admissão. O peso permaneceu estável na fase de controle (sem medicação) e no tratamento subsequente, condição indispensável para a correta avaliação da eficiência do tratamento medicamentoso.

O caso 4 apresentava xantomas plamos discretos há vários anos, enquanto, no 6, os xantomas eruptivos já haviam desaparecido com a perda de peso que antecedeu o programa. Oito pacientes eram hipertensos em tratamento e foram encaminhados em virtude de hiperlipidemia descoberta casualmente.

Na fase de controle, sem uso de placebo, foram realizadas duas análises laboratoriais com intervalo aproximado de 1 a 2 meses. Não ocorreram mudanças de hábito alimentar. Em seguida iniciou-se acipimox em cápsulas de 250 mg após a refeição matinal. A dose foi elevada mas 2-4 semanas subsequentes para a manutenção diária de 750 mg, sempre após as refeições, fracionada em três tomadas ao dia (3 x 250 mg) No decorrer dos meses, a medicação foi ajustada para 1200 mg, em cápsulas de 400 mg, nos que não responderam à dose anterior

Trabalho realizado no Depto. de Clínica Médica da Faculdade Medicina da USP e nos Laboratórios de Investigação Médica do Hospital das Clínicas.

* Professor Assistente da Faculdade Medicina da USP.

** Bióloga do Hospital Clínicas da Faculdade Medicina da USP.

TABELA I - Sexo, Idade, peso no período de controle e terminal, outros diagnósticos e tratamentos em 14 pacientes com hiperlipidemia.

N.º	Sexo	Idade anos	Peso controle	(Kg) Δ Final	Acipimox § mg/dia	Outras intercorrências clínicas + medicações
1	M	45	68,0	71,7	500§ §	Hipertensão com hidroclorotiazida
2	M	42	81,0	77,9	750	Hipertensão com hidroclorotiazida
3	M	44	68,5	70,0	750	Hipertensão com hidroclorotiazida + Senoken
4	M	16	58,6	60,1	1200	Xantomas planos (cotovelos)
5	M	36	58,7	57,7	750	Catarata + hiperuricemia
6	F	55	53,7	53,7	750	Xantomas eruptivos prévios ao estudo
7	F	38	57,6	55,4	750	Hipertensão discreta com hidroclorotiazida
8	F	69	62,8	61,6	1200	Hipertensão com inderal
9	F	64	55,3	55,4	1200	Hipertensão com hidroclorotiazida
10	F	52	64,3	65,7	750	Hipertensão com hidroclorotiazida + tranquilizante
11	F	63	56,4	56,1	750	Coronariopatia + convulsões: gardenal + indometacina + + diidroergotamina. + butalbital + aminofenazona + cafeína
12	F	68	58,6	57,7	750	Coronarioaptia(?) com nifedipina + isosorbitol + dipiri. damol + digoxina
13	F	59		&	1200	—
14	F	50	57,8	58,4	1200	Hipertensão com hidroemortiazida + Propanomon
X	±	D.P.	61,6 ± 7,4	61,6 ± 7,4		

A média de peso no período controle (sem medicação) e ao final (últimos 2 meses) de uso da droga; § dosagem da medicação ao final da experiência; §§ iniciou com 750 mg e reduziu espontaneamente para 500 mg/dia; & anotação de peso apenas no decorrer do estudo.

(casos 4, 8, 9, 13 e 14). A partir do início da medicação, todos foram submetidos a análises laboratoriais e exame clínico a intervalos de 2 meses, durante 1 ano.

As frações lipoprotéicas do plasma foram obtidas por densitometria em Cellogel (Chemetron, Itália). Embora menos precisa que a ultracentrifugação, a rigor, deve ser entendida como método qualitativo. Colesterol e triglicérides foram determinados por método enzimático (Boehringer Mannheim, Bioquímica, Rio de Janeiro, RJ). Outras análises foram as determinações das concentrações de: glicose, ácido úrico, proteínas totais e frações, uréia, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, creatimofosfoquinase, bilirrubinas além de hemograma e exame de urina tipo I. Teste de tolerância à glicose oral foi realizado antes do uso da medicação, mas repetido com a droga em apenas 6 dos 14 casos. Em cada visita ao ambulatório, procedia-se à análise qualitativa da medicação na urina por reação colorimétrica com sulfato ferroso. A reação produz cor vermelha, de tonalidade proporcional à concentração na urina.

Os dados obtidos nos grupos experimentais foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student.

RESULTADOS

A resposta dos lípidos e lipoproteínas plasmáticas em relação à fase controle (C) é mostrada na tabela II. Os valores individuais em cada coluna são a média da fase C (1-2 meses), dos 2-4 meses iniciais de tratamento (P 1), da fase intermediária de aproximadamente 4 meses (P 2) e do período final (P 3) de 4-6 meses. Considerando-se o conjunto dos casos, nota-se que a resposta terapêutica já é máxima nos primeiros meses e mantém-se no decorrer do estudo, inclusive quanto à distribuição das frações

lipoprotéicas (LP). Assim, em relação ao período de controle, a queda porcentual da colesterolemia foi em média, 17% em P1, 16% em P2 e 18% em P3, sendo todos estes valores estatisticamente significantes (tabela III). Entretanto, a queda da trigliceridemia não foi significativa.

A tabela III demonstra ainda elevação da uricemia de 0,73 mg, em média, ou seja, 13,7% do nível basal. Entretanto, não houve qualquer sintoma atribuído a esse efeito. A glicemia não se alterou. A curva glicêmica permaneceu normal em 3 casos e não piorou nos 3 outros com intolerância à glicose na fase de controle (casos 1, 3 e 5). Por outro lado, uma paciente não constante da casuística, fez hiperglicemia após vários meses de tratamento, apesar da tolerância normal à glicose na admissão. Entretanto, coincidentemente, esta paciente ganhou peso (61 para 65 Kg) durante a terapêutica.

No que tange às frações lipoprotéicas, não foi possível o tratamento estatístico devido à representação porcentual dos dados. Nota-se, porém, uma tendência à diminuição das β -LP (49,3% para 43,5%), sem variação das Pré- β -LP e aumento das α -LP (18,5% para 25,9%).

Em nossa série, observamos apenas discreto prurido de curta duração, hiperemia de face e urticária suave e bem tolerados, geralmente desaparecendo espontaneamente em alguns dias.

Não foram observadas alterações nos outros exames laboratoriais. A transaminase glutâmico-oxalacética e a fosfatase alcalina não se elevaram em qualquer paciente.

DISCUSSÃO

Inúmeras drogas são usadas na hipercolesterolemia primária e na combinação dessa com a hipertrigliceridemia. Do ponto de vista de prevenção de coronariopatia, o objetivo de qualquer tratamento é a redução permanente da colesterolemia.

TABELA II - Média da colesterolemia, trigliceridemia e da distribuição porcentual das lipoproteínas plasmáticas no período de controle (C) e durante as fases de tratamento: inicial (1), intermediária (2) e final (3). Pacientes 1 - 8 com hipertrigliceridemia associada à hipercolesterolemia ao serem admitidos ao programa.

Caso n.º	Colesterolemia				Trigliceridemia				Distribuição porcentual das lipoproteínas											
	mg/100ml				mg/100 mg				β - LP				Pré - β LP				α - LP			
	C	1	2	3	C	1	2	3	C	1	2	3	C	1	2	3	C	1	2	3
1	193	197	148	203	240	124	293	471	34,3	30,5	35,0	30,4	40,0	48,0	36,0	50,8	25,6	25,5	35,0	22,4
2	254	174	193	231	249	-	84	228	46,5	37,0	-	37,0	30,4	30,0	-	6,0	23,0	33,0	-	37,0
3	364	315	277	367	346	430	240	319	37,0	52,5	40,5	52,9	53,7	37,5	42,5	34,9	9,3	10,0	17,0	12,6
4	352	352	347	226	175	142	140	189	62,5	61,1	-	46,8	16,5	20,0	-	29,8	21,0	18,9	-	23,6
5	300	137	364	166	1142	168	330	342	25,0	43,0	30,2	34,1	41,0	35,1	41,0	43,0	21,0	21,2	28,7	22,0
6	349	186	226	194	1145	6520	757	397	12,5	18,5	20,0	18,5	78,0	61,5	52,0	63,0	9,5	20,0	28,0	18,5
7	367	316	335	202	205	147	227	155	63,2	58,0	46,5	52,0	20,3	15,5	22,0	19,5	16,4	26,5	31,5	28,5
8	440	326	364	429	674	385	430	478	67,5	51,0	53,0	46,0	18,5	18,0	24,0	32,0	14,0	31,0	23,0	22,0
9	338	318	354	281	114	110	163	108	60,8	58,2	55,0	48,3	16,2	9,9	14,0	17,3	22,5	31,8	31,0	34,3
10	398	246	338	338	150	206	220	243	47,5	46,0	34,5	40,0	27,5	30,0	25,0	25,0	25,0	29,0	40,5	35,0
11	325	383	283	321	106	119	98	130	60,0	55,0	46,0	44,0	22,5	20,5	24,0	29,5	17,5	29,5	30,0	31,2
12	413	315	350	350	155	154	103	81	65,0	55,0	55,5	61,3	20,0	19,7	12,5	13,5	15,0	25,3	32,0	27,1
12	314	337	288	296	155	347	210	363	52,0	41,5	48,5	46,0	33,0	37,5	25,5	30,0	15,0	26,0	26,0	24,0
14	354	352	322	282	133	243	205	133	56,5	38,0	57,5	52,8	23,0	28,5	23,0	22,0	20,5	33,5	19,5	25,1
X	340	282	284	277	356	245	250	259	49,3	46,0	43,5	43,5	31,4	29,4	28,4	31,2	18,2	25,8	28,5	25,9
D.P. §	63	78	75	77	363	155	174	135	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.V. £	-	-	-	-	-	-	-	-	33,6	26,3	26,7	25,0	54,8	47,2	41,8	43,2	28,8	25,2	22,8	26,1

§ Desvio Padrão
£ eficiente de variação.

TABELA III - Comparação estatística entre controles e colesterolemia, trigliceridemia, ácido úrico tratados quanto à plasmático e glicemia (teste t de Student).

Comparação de grupos	Variação da colesterolemia				Variação da trigliceridemia			
	A) Em todos os casos				A) Em todos os casos			
	$\bar{D}\epsilon$	t	d.f. §	P	\bar{D}	t	d.f.	P
C-1	57,7	2,99	13	.02 >	111,0	1,35	12	não significativa
C-2	55,9	4,85	13	.001 >	106,3	1,63	13	não significativa
C-3	62,5	3,88	13	.005 >	96,5	1,18	13	não significativa
	B) Em hipertrigliceridêmicos sem (casos 1 e 2) ou com hipercolesterolemia (casos 3 a 8)				B) Apenas nos hipertrigliceridêmicos (casos 1 a 8)			
	\bar{D}	t	d.f.	P	\bar{D}	t	d.f.	P
C-3	75,1	2,79	7	.05 >	200	1,51	7	não significativa
	Ácido úrico plasmático				Glicemia			
	C	1	2	3	C	1	2	3
D.P. §§	5,3	5,8	5,9	6,2	91	88	91	80
	1,4	2,7	2,2	1,8	12	15	11	25
	\bar{D}	t	d.f.	P	\bar{D}	t	d.f.	p
C-3	-0,73	-2,28	11	.05 >	4,1	1,61	13	não significativa

diferença entre as médias de C e dos períodos em tratamento. § d.f. = graus de liberdade; §§ d.p. = desvio padrão.

Entre as drogas de ação preferencial na hiperlipemia combinada, ou na hipertrigliceridemia isolada, destacam-se o clofibrato e o ácido nicotínico e seus derivados. Essas drogas podem ser usadas isoladamente ou associadas a medicações com mecanismos de ação totalmente diversos, por exemplo, capazes de bloquear a absorção intestinal de colesterol, de ácidos biliares ou a própria síntese corpórea de colesterol. Quer isolado ou em associação, o ácido nicotínico parece mais potente que o clofibrato, mas seus efeitos colaterais são mais frequentes^{4,9}. Essa eficiência do ácido nicotínico estimulou o desenvolvimento de derivados de potência similar, com menos efeitos indesejáveis.

Acipimox é um derivado do ácido nicotínico de emprego recente e que nos pareceu mais bem tolerado.

A tolerância à medicação deve ser considerada excelente quando comparada à do ácido nicotínico exposta na literatura^{5,8} e por nossa experiência pessoal. O ácido nicotínico provoca invariavelmente prurido, vermelhidão, urticária e mais raramente sintomas gastrointestinais, alterações de provas de função hepática, hiperuricemia e intolerância à glicose.

Como a objetivo da terapêutica na maioria dos casos é a redução da hipercolesterolemia, escolhemos pacientes com hipercolesterolemia, à exceção dos pacientes 1 e 2. Nos pacientes 1 e 8 havia hipertrigliceridemia.

Notamos nítida redução da hipercolesterolemia, sem redução significativa da trigliceridemia. Esse comportamento é compatível com a diminuição da colesterolemia total observada, visto ser transportada principalmente nas β - LP, e com a falta de resposta da trigliceridemia, a qual tende a traduzir

a fração das Pré- β -LP que se manteve estável. Esse achado surpreendente contraria a literatura sobre acipimox e ácido nicotínico¹⁰⁻¹⁴. Não obstante, nota-se na tabela II que nos três casos com hipertrigliceridemia mais acentuada (casos 5, 6 e 8), ocorreu nítida diminuição dos triglicérides. É possível que o efeito sobre a trigliceridemia tenha sido parcialmente antagonizado pelo uso das drogas anti-hipertensivas em 8 dos 14 pacientes¹⁵.

Procuramos, pois, analisar o comportamento da colesterolemia em indivíduos com hipertrigliceridemia (casos 1 - 8) em comparação com aqueles com hipercolesterolemia isolada (casos 9-14). Na tabela III, nota-se que a queda da colesterolemia (75,1 mg ou 23%) foi mais pronunciada nos casos 1-8 do que nos portadores de hipercolesterolemia isolada (45,7 mg ou 12,8%). Concluímos que se espera melhor efeito sobre a hipercolesterolemia nas formas combinadas de hiperlipidemia do que na hipercolesterolemia isolada, resultado concordante com os da literatura sobre o ácido nicotínico^{5,7,8,10-13}, além de não ocorrerem os efeitos indesejáveis. Conseguiu-se até mesmo reduzir o colesterol abaixo de 260 mg/100 ml em 4 pacientes (casos 6, 7, 13 e 14), ou seja, em 1/3 dos portadores de hipercolesterolemia. Esse nível seria o desejável pelo que se conhece dos estudos prospectivos relacionando hipercolesterolemia e coronariopatia^{1,2}. A droga também é preconizada na hipertrigliceridemia acentuada, de acordo com nossos resultados e na hipertrigliceridemia em geral, de acordo com os estudos recentes^{11,12}.

Finalmente, a tendência à elevação das α -LP com redução das β -LP conduz ao perfil lipoprotéico desejável sob o ponto de vista de fator protetor contra coronariopatia¹⁶.

SUMMARY

After a two-month washout period, 14 hyperlipidemic patients were treated with acipimox (usually 750 mg/day) during approximately one year. As a whole, the serum cholesterol decreased 17% but triglyceride response was discrete except for the severe hypertriglyceridemic cases. Serum cholesterol fell 23% in combined hyperlipidemic cases and 13% in hypercholesterolemic patients. Beta-lipoprotein decreased from 49,3% to 43,5% and alpha-LP increased from 18,5% to 25,9%, with stable pre-beta-LP values. Uric acid level went up 13,7% but fasting serum glucose, oral glucose tolerance tests as well as liver and

renal functions were not influenced by the drug. Side effects were negligible and tolerance was much better than that of nicotinic acid.

REFERÊNCIAS

1. Kannel, W. B.; Castelli, W. P.; Gordon, T. - Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann. Intern. Med.* 90: 85, 1979.
2. Kannel, W. B.; Castelli, W. P.; Gordon, T.; Mc Namara, P. M. - Serum cholesterol lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 74: 1, 1971.
3. Hulley, S. B.; Roseman, R. H.; Bawel R. D.; Brand, R. J. - Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N. Eng. M. J. Med.* 302: 1383, 1980.
4. Coronary, Drug Project Research Group - Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 231: 360, 1975.
5. Hunninghake, D. B.; Probstfield, J. F.; Drug treatment of hyperlipoproteinemia. In: Rifkind, B. M.; Levy, R. I. - *Hyperlipidemia, Diagnosis and Therapy*, Grime & Stratton, New York, 1977. p. 327.
6. Gaut, Z. N.; Pocelinko, R.; Solomon, H. M.; Thomas, G.B. - Oral glucose tolerance, plasma insulin, and uric acid excretion in man during chronic administration of nicotinic acid. *Metabolism*. 20: 1031, 1971.
7. Quintão, E. C. R. - Tratamento das hiperlipemias primárias. In: Corbett, C. - *Farmacodinâmica* 6 ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1982. p. 723.
8. Kane, J. P.; Malloy, M. J.; Tun, P.; Phillips, N. R.; Freedman, D. D.; Williams, M. L.; Rowe, J. S.; Havel, R. J. - Normalization of low density - lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with combined drug regimen. *N. Engl. J. Med.* 304: 251, 1981.
9. Levy, R. I. Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia. *Ann. Intern. Med.* 77: 267, 1972
10. Carlson, L. A.; Orb, L.; Ostman, J. - Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia. *Acta Med. Scand.* 183: 457, 1968.
11. Irsigler, K.; Broell, H.; Brusco, O.; Cardonnet, L. Moseda, G.; Fragiaco, C. - Multicenter double - blind controlled trial with Acipimox in type IV hyperlipoproteinemia. In: *Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis*. Lugano. Itália, 1981. p. 111.
12. Nosedao, G.; Fragiaco, C.; Gaillico, S.; Mandelli, V.; Groppi, W.; Petrescu, D. - Acipimox in the therapy of type II and IV hyperlipoproteinemia. Double - blind trial vs. placebo, followed by long-term treatment. In: *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis*. Lugano. Itália, 1981. p. 737.
13. Moutafis, C. D.; Myant, N. B.; Mancini, M.; Oriente, P. - Cholestyramine and nicotinic acid in the treatment of familial hyperbeta-lipoproteinemia in the homozygous form. *Atherosclerosis*, 14: 247, 1971.
14. Miettinen, T. A.; Effect of nicotinic acid on catabolism and synthesis of cholesterol in man. *Clin. Chim. Acta.* 20: 43, 1968.
15. Cutler, R. - Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. *Am. J. Cardiol.* 51: 628, 1983.
16. Quintão, E. C. R. - Alfa-lipoproteinemia: avaliação da utilidade de sua determinação. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 263, 1980.