

Lipoproteína (a) como causa de resistência às estatinas: como tratar? – A propósito de um caso clínico

Lipoprotein (a) as a cause of statin-resistance: how to treat? – Case report

Carolina Négrier Lourenço[†], Marta Rebelo^{††}, Elsa Gaspar^{†††}, Diniz Vieira[§], José Manuel Silva^{§§}, J. J. Alves de Moura^{§§§}

Resumo

A Lipoproteína (a) (Lp(a)) é considerada um factor de risco cardiovascular, sendo o ácido nicotínico o único fármaco disponível para reduzir os seus níveis.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 44 anos de idade, que apresentava uma hipercolesterolemia de fraca resposta ao tratamento com estatinas. Na sequência da detecção de valores elevados de Lp(a), foi iniciado tratamento combinado com ácido nicotínico, após o qual houve redução dos níveis de colesterol LDL para valores dentro do intervalo indicado nas directrizes internacionais. Os autores fazem também uma revisão teórica sobre Lp(a) e ácido nicotínico.

Palavras chave: Lipoproteína(a); colesterol LDL; risco cardiovascular; ácido nicotínico.

Abstract

Lipoprotein (a) (Lp(a)) is considered to be a cardiovascular risk factor, and nicotinic acid is the only available drug that reduces its levels.

The authors present the case of a 44-year-old male patient with hypercholesterolemia that responded poorly to statin therapy. After identifying elevated Lp(a) levels combined therapy with nicotinic acid was initiated, resulting in normalization of LDL-cholesterol levels. The authors also make a theoretical review of Lp(a) and nicotinic acid.

Key words: Lipoprotein (a); LDL-cholesterol; cardiovascular risk; nicotinic acid.

Introdução

A Lp(a) é uma lipoproteína funcional e estruturalmente única, sendo considerada, com base em numerosos estudos epidemiológicos, como factor de risco independente para doença coronária,¹⁻⁴ doença cerebrovascular, doença vascular periférica⁴ e tromboembolismo venoso¹. Dada a sua particular estrutura, caracterizada por um elevado grau de

homologia com o plasminogéneo, e dado o facto de ser considerada uma variante das LDL, tem-lhe sido atribuído um papel patogénico duplo: contribuição para os processos de aterogénese e trombose.^{1,2,4} As estatinas, os fibratos e as resinas não influenciam os seus níveis.

Com a descoberta, em 1955, que o ácido nicotínico baixava os níveis de colesterol, o mesmo tornou-se no primeiro agente usado para modificar o perfil lipídico e a mostrar ser eficaz na prevenção da doença cardiovascular e morte.^{5,6} Após estudos iniciais evidenciando má tolerância e mesmo contra-indicação em doentes diabéticos terem tido como consequência uma limitação do seu uso, assiste-se hoje ao seu ressurgimento em formulações de libertação modificada. Estudos recentes mostram que o ácido nicotínico é relativamente seguro e eficaz no referido grupo de doentes. Para além do seu efeito benéfico no perfil lipídico, que compreende a redução dos valores de colesterol LDL, triglicéridos (TG) e Lp(a) e aumento dos valores de colesterol HDL, o ácido nicotínico pos-

[†]Interna Complementar de Cardiologia

^{††}Interna Complementar de Medicina Interna

^{†††}Assistente Hospitalar Eventual

[§]Assistente Hospitalar Graduado

^{§§}Assistente Hospitalar Graduado e Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

^{§§§}Director de Serviço de Medicina II e Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 13.12.06

Aceite para publicação a 30.09.08

sui também efeitos anti-oxidantes e anti-inflamatórios não relacionados com a redução lipídica.^{5,6}

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 44 anos de idade, caucasiano, escritor público, natural e residente em Amarante, que foi enviado à Consulta de Lipidologia/Dislipidemias do nosso Serviço em Maio de 2005, por dislipidemia mista resistente ao tratamento com estatinas.

Dos antecedentes pessoais havia a realçar o diagnóstico de Diabetes tipo 2 e doença coronária de 3 vasos (episódio de angina instável), submetida a cirurgia de revascularização miocárdica em Setembro de 2003. Na altura da primeira consulta, o doente estava medicado com nitroglicerina transdérmica 5 mg id, carvedilol 12,5 mg 2 id, rosuvastatina 20 mg id, perindopril 4 mg id, ácido acetilsalicílico 100 mg id, glibenclamida 5 mg 2id, metformina 1000 mg 2id, ranitidina 150 mg 2id e diazepam 5 mg 2 id. Negava hábitos alcoólicos ou tabágicos. No exame físico apresentava um Índice de Massa Corporal de 28,6 kg/m² (peso 75,0 kg, estatura 1,62 m) e ausência de sopros carotídeos ou outras alterações.

Dos exames laboratoriais efectuados havia a destacar as alterações do perfil lipídico, com colesterol total de 278 mg/dl, colesterol LDL de 186 mg/dl, colesterol HDL de 57 mg/dl, TG de 123 mg/dl, Lp(a) de 105 mg/dl. O estudo revelou ainda glicemia de 123 mg/dl e HbA1c de 5,6%. O restante estudo, nomeadamente funções renal, hepática e tiroideia, hemograma e proteinúria, revelou-se normal.

No Ecodoppler Carotídeo detectou-se a presença de espessamento de ambos os eixos carotídeos, sem formações de placas de ateroma ou qualquer repercussão hemodinâmica.

Na tentativa de melhorar a eficácia terapêutica, o doente foi medicado com a associação de sinvastatina e ezetimibe 20/10 mg id, tendo sido suspensa a rosuvastatina e mantida a restante medicação. Na reavaliação efectuada após 3 meses de cumprimento da terapêutica instituída, bem como de dieta hipolipídica, não se verificaram alterações significativas do perfil lipídico: colesterol total de 304 mg/dl, colesterol LDL de 187 mg/dl, colesterol HDL de 75 mg/dl e TG de 211 mg/dl. Foi então adicionada a terapêutica com ácido nicotínico, em doses progressivas até atingir 2 g por dia, e aumentada para 40/10 mg id a associação sinvastatina + ezetimibe.

Nova avaliação do perfil lipídico, efectuada 2 meses após, revelou valores de colesterol total de 186 mg/dl, LDL de 106 mg/dl, Lp(a) de 85 mg/dl, colesterol HDL de 59 mg/dl e TG de 105 mg/dl. A reavaliação em consultas subsequentes, revelou valores das diversas subclasses lipídicas dentro de limites propostos pelas *guidelines* internacionais.⁷

Discussão

O caso clínico descrito é mais um exemplo de como valores muito elevados de Lp(a) constituem um dos factores que, na prática clínica, podem condicionar uma má resposta às estatinas, e do interesse do doseamento desta lipoproteína nestas situações, particularmente desde que se dispõe de um fármaco relativamente eficaz na diminuição dos seus níveis.

A Lp(a) foi descrita por Berg, em 1963, como uma forma modificada de LDL, devido a uma ligação covalente por ponte dissulfureto entre uma molécula de apolipoproteína (a) e a fracção apoB100 da LDL.⁴ Subsequentemente, foi demonstrado um alto grau de homologia entre um domínio da apo(a) e o plasminogénio.⁴ Em virtude desta semelhança estrutural, a Lp(a) compete com o plasminogénio, impedindo a sua activação e a consequente geração de plasmina, comprometendo a fibrinólise. Há evidências de que a Lp(a) também promove a formação de células espumosas através da ligação aos macrófagos e a deposição de colesterol nas placas ateroscleróticas. Assim especulou-se sobre um duplo efeito deletério da Lp(a), ao contribuir tanto para a aterosclerose como para a trombose.^{1,2,4}

Apesar de alguns estudos não mostrarem uma associação significativa, a maior parte é consistente na demonstração de uma relação entre aumento dos níveis de Lp(a) e doença coronária, nomeadamente na presença de hipercolesterolemia e/ou hipoalfalipoproteinemia^{1-4,8}. O estudo Prime mostrou uma associação entre Lp(a) e risco de enfarte do miocárdio e angina, mais evidenciado em doentes com níveis elevados de LDL.⁸ Foi sugerido um possível papel na ruptura da placa, dada a sua frequente associação a angina instável e à presença de lesões coronárias complexas,² bem como um papel na reestenose após angioplastia e colocação de *stents* coronários, e ainda na fisiopatologia de enfartes agudos do miocárdio por vasospasmo.²

A Lp(a) também foi implicada como factor de risco para doença cerebrovascular, aneurisma da

aorta abdominal e distúrbios trombóticos como tromboembolismo venoso.⁴ Elevadas concentrações da lipoproteína parecem ainda exacerbar o risco associado a outros factores de risco pró-trombóticos como Factor V Leiden.¹

Têm sido propostos vários mecanismos através dos quais a Lp(a) poderá contribuir para o processo de aterogénese: 1) Ligação a macrófagos das lesões ateroscleróticas, com posterior endocitose e acumulação de lípidos; 2) Disfunção endotelial; 3) Aumento da expressão da molécula de adesão intracelular tipo 1 (ICAM-1), com o conseqüente recrutamento de monócitos e promoção de formação de células espumosas; 4) Aumento da susceptibilidade das LDL à modificação oxidativa; 5) Proliferação do músculo liso através da inibição do Factor de Crescimento Transformante β (TGF- β); 6) Interferência com a fibrinólise por competição com o plasminogénio.^{1,2} Foi recentemente sugerido que a aterogenicidade da Lp(a) pode ser, em parte, mediada por fosfolípidos oxidados pró-inflamatórios presentes na apo-B100.³

A Lp(a) é estruturalmente heterogénea (por variações no componente lipoproteico) e os seus níveis séricos são determinados geneticamente. A grande variabilidade individual é devida ao alto grau de polimorfismo genético da apo(a), com muitas isoformas no plasma. A raça negra tende a apresentar valores mais elevados que a caucasiana. De acordo com o Framingham Heart Study, o percentil 90 da Lp(a) é 39 mg/dl (1.01 mmol/L), no sexo masculino, e 39,5 mg/dl (1.01 mmol/L), no sexo feminino.² É também sabido que as concentrações plasmáticas desta lipoproteína apresentam uma relação inversa com o peso molecular das isoformas da apo(a), sendo que as de baixo peso molecular se relacionam de forma mais consistente com doença coronária precoce.²

O papel fisiológico da Lp(a) é desconhecido, se bem que vários autores tenham sugerido uma potencial intervenção na ligação e destoxificação de fosfolípidos oxidados pró-inflamatórios. Para além de estar envolvida no transporte de colesterol, a Lp(a) também poderá ter um papel na inflamação, uma vez que foi associada às proteínas de fase aguda e à quimiotaxia de monócitos nas células do endotélio vascular.³

A determinação das concentrações de Lp(a) enfrenta algumas dificuldades técnicas e actualmente não é recomendada por rotina, sendo que a pesquisa e o tratamento de níveis elevados desta lipoproteína estão indicados apenas em doentes com doença

coronária ou história familiar pesada de doença coronária e sem outra dislipidemia identificada, em doentes com hipertensão arterial e lesão de órgão-alvo precoce e em doentes com hipercolesterolemia refractária ao tratamento com estatinas e quelantes de ácidos biliares.^{2,8}

De notar que concentrações elevadas de Lp(a), e dado que esta lipoproteína possui uma partícula de LDL na sua constituição, podem contribuir para o aumento dos níveis totais de LDL calculados pela fórmula de Friedewald. Esta observação, em associação com a constatação de que terapêuticas hipolipemiantes padrão não diminuem significativamente os níveis de Lp(a), justificam a última indicação apresentada. O objectivo da terapêutica usada para reduzir os níveis de Lp(a) será atingir um valor de LDL apropriado para cada doente de acordo com o seu risco individual. Alguns dados sugerem que a redução dos níveis de LDL para valores inferiores a 80 mg/dl poderia reduzir o risco de doença coronária associada ao excesso de Lp(a).²

Ácido Nicotínico (Niacina)

O ácido nicotínico, uma vitamina precursora de coenzimas que participam em reacções de oxidação-redução celulares essenciais à formação de ATP, é actualmente o único agente disponível que se mostrou eficaz na redução dos níveis de Lp(a).^{5,6,9} As necessidades diárias desta vitamina são aproximadamente de 20 mg, enquanto os efeitos hipolipemiantes ocorrem com doses superiores a 500 mg diários.

Desde há cerca de 50 anos que é usado no tratamento de uma grande variedade de dislipidemias. No entanto, devido aos seus efeitos secundários, à opinião criada com base em estudos iniciais de que a niacina seria mal tolerada em doentes diabéticos, e ao aparecimento de fármacos mais potentes, surgiu uma certa relutância ao seu uso. Novas formas galénicas e novos estudos vieram entretanto comprovar a sua segurança e contribuíram para o seu ressurgimento no panorama terapêutico.^{5,6,8-11}

A niacina tem efeito em todas as classes de lípidos: diminui os níveis de colesterol total, LDL, nomeadamente as LDL pequenas e densas, e dos TG, aumenta as HDL em 25-35% e é, como previamente referido, o único fármaco disponível para diminuir os níveis de Lp(a).^{5,6,9} Estes efeitos são proporcionais à dose utilizada. O seu efeito na diminuição dos TG exerce-se pela inibição do enzima limitante da síntese dos TG

destinados à formação das VLDL, o que tem como consequência indirecta uma diminuição da formação das LDL⁶. Por outro lado, a redução da transferência do colesterol das HDL para as LDL e a diminuição do catabolismo da ApoA1 são responsáveis pelo aumento dos níveis das HDL.⁶

Foi também demonstrado que a diminuição dos ácidos gordos (AG) livres plasmáticos efectuada pelo ácido nicotínico é mediada pela inibição da lipase do tecido adiposo e, consequentemente, da lipólise, o que limita a síntese de TG hepáticos pela falta de substrato. Foi sugerido que esta inibição da lipólise teria como consequência uma resposta *rebound* numa fase subaguda da administração, com aumento dos níveis de AG livres, o que poderia explicar a insulino-resistência ocorrida na administração crónica de niacina.⁶ Aponta-se também para que a niacina aumente a expressão dos PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ).⁶ Por último, outros efeitos favoráveis da niacina serão a redução dos níveis plasmáticos de fibrinogéneo⁶ e uma acção anti-oxidante e anti-inflamatória.⁶

Apesar de todo este efeito benéfico no perfil lipídico, o uso do ácido nicotínico tem sido limitado pelos seus efeitos secundários. O mais significativo e que tem contribuído para o abandono da terapêutica por muitos doentes é o *flushing*, uma reacção vasomotora cutânea envolvendo, entre outros factores, as prostaglandinas D2 e E2 e que ocorre em 80% dos doentes que tomam a forma de libertação rápida e que pode ser atenuada com o ácido acetilsalicílico. Um outro efeito secundário importante é o aumento da insulino-resistência, que pode ocorrer em doentes diabéticos mal controlados, nomeadamente em doses elevadas (> 4 g/dia).^{5,6} Um terceiro efeito secundário relevante, próprio das formulações de libertação muito lenta, é a hepatotoxicidade,⁵ que pode ir desde um aumento assintomático das aminotransferases até hepatite fulminante, aconselhando a monitorização da função hepática. Outro efeito secundário é a elevação da uricemia.

Com o objectivo de minimizar o *flushing* e a hepatotoxicidade, foram desenvolvidas formulações de libertação prolongada – Niaspan® - que permitem toma única diária. A dose diária deve ser de 375 mg no primeiro mês e ser progressivamente aumentada até 1 a 2 g com monitorização dos efeitos lipídicos e parâmetros de segurança. A este respeito, o estudo NAUTILUS revelou que esta nova forma foi, em

geral, bem tolerada,⁹ enquanto o Coronary Drug Project demonstrou a sua capacidade em reduzir a mortalidade cardiovascular e total (esta última a longo prazo), aparentemente de modo independente do *status* glicémico.¹¹

Tem sido prestada uma particular atenção à associação da niacina com estatinas, uma vez que se demonstrou uma eficácia superior em relação à monoterapia com estatina.^{6,10} O Estudo HATS, em associação com a sinvastatina, demonstrou uma excelente eficácia hipolipemiante e na redução da evolução das estenoses coronárias e eventos clínicos.¹² Aguarda-se com expectativa os resultados do AIM-HIGH, um estudo multicêntrico que compara a sinvastatina em monoterapia com a associação sinvastatina+niacina.⁹

Conclusão

Podemos concluir, desta forma, que níveis elevados de Lp(a) contribuem para um dos mecanismos de resistência às estatinas. Neste contexto, o uso do ácido nicotínico em formulações de libertação prolongada poderá ser uma arma particularmente poderosa. ■

Bibliografia

1. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:167-174.
2. Rosenson RS, Stein JH. Lp(a) metabolism and approach to the patient with high Lp(a) levels. *UpToDate* 2005;13:2.
3. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER et al. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 46-57.
4. Jones GT, van Rij AM, Cole et al. et al. Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin Chem* 2007 Apr; 53(4): 679-685.
5. Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2004, 15: 659-665.
6. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of Action of Niacin. *Am J Cardiol* 2008;101: 20B-26B.
7. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*.2004; 110:227-239.
8. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Chemistry* 2003; 49(11): 1785-1796.
9. Vogt A, Kassner U, Hostalek U et al. E. Prolonged-release nicotinic acid for the management of dyslipidemia: an update including results from the NAUTILUS study. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(4) 467-479.
10. Scanu AM, Bamba R. Niacin and Lipoprotein(a):Facts, Uncertainties, and Clinical Considerations. *Am J Cardiol* 2008;101: 44B-47B.
11. Canner P, Furberg CD, Terrin ML et al. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95: 254-257.
12. Brown B, et al. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-1592.