

## Síndrome Metabólica: Tratamento com Fibratos

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabolismo*

---

**Elaboração Final:** 22 de junho de 2006

**Participantes:** Lyra R, Cavalcanti N, Lins D

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão bibliográfica em bases de dados e literatura.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Fornecer recomendações para o tratamento com fibratos na síndrome metabólica.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 4.

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica consiste na associação de sobrepeso com a predominância abdominal, elevação da pressão arterial, dislipidemia aterogênica e uma alteração no metabolismo da glicose e insulina.

Em todo o mundo, tem havido, nas últimas décadas, um aumento na incidência da síndrome metabólica devido a uma maior prevalência de sobrepeso/obesidade na população geral<sup>1</sup>(B). Por esta doença apresentar um aumento na mortalidade cardiovascular, houve maior preocupação no diagnóstico e no manejo da síndrome metabólica<sup>2,3</sup>(B).

Atualmente, tem-se enfatizado a modificação no estilo de vida (perda de peso e atividade física regular) como terapia de primeira linha<sup>4</sup>(A). A perda de peso e o aumento na atividade física mostraram uma redução no risco de diabetes mellitus tipo 2 em 58%<sup>5,6</sup>(A).

O tratamento medicamentoso pode ser necessário associado à modificação comportamental no manejo dos fatores de risco, principalmente a dislipidemia aterogênica, o estado protrombótico e a resistência insulínica<sup>7</sup>(A) <sup>8,9</sup>(D). O perfil lipídico típico da síndrome metabólica consiste em um baixo HDL, aumento dos triglicerídeos e partículas ricas em triglicerídeos e um LDL pequeno e denso<sup>9</sup>(D).

Os fibratos ativam o fator de transcrição PPAR $\alpha$  (*peroxime proliferator activated receptor-alpha*) o que vai resultar em diminuição da síntese da apolipoproteína CIII, aumento da atividade da lipase lipoproteica e, conseqüentemente, menor aporte de ácidos graxos livres para o fígado, redução de VLDL e triglicerídeos e menor conversão de VLDL em LDL, modificando o padrão das lipoproteínas na síndrome metabólica. Este fármaco diminui, acentuadamente, os níveis de triglicérides (20% a 50%), aumenta, moderadamente, o HDL (10% a 35%) e pode reduzir o LDL (5% a 20%), assim como a proporção de LDL pequeno e denso<sup>10</sup>(D).

Os fibratos, ao atuarem nos receptores do PPAR $\alpha$ , além dos efeitos sobre as lipoproteínas, têm apresentado efeitos pleotrópicos

importantes, principalmente na inflamação (aterogênese)<sup>11</sup>(D).

O tratamento com fibrato da síndrome metabólica, nos pacientes com dislipidemia, como prevenção primária, tem reduzido o risco de eventos cardiovasculares, principalmente nos pacientes de alto risco<sup>7</sup>(A).

Em relação à prescrição dos fibratos na síndrome metabólica, em pacientes com doença arterial coronária estabelecida, tem demonstrado a diminuição de eventos cardiovasculares<sup>12,13</sup>(A) <sup>14</sup>(B). Estes também atuam reduzindo a progressão angiográfica da aterosclerose e eventos coronários agudos, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida<sup>15,16</sup>(A).

Os PPAR $\alpha$ , além dos efeitos lipídicos, inibem a inflamação na aterogênese a nível das células do endotélio, por meio da inibição da interleucina – 6, ciclooxigenase-2 e dos genes das prostaglandinas<sup>11,17</sup>(D).

Efeitos metabólicos adicionais dos derivados do ácido fibríco incluem redução das proteínas de fase aguda, o PCR e o fibrinogênio, que são fatores conhecidos de aumento no risco cardiovascular<sup>18</sup>(A) <sup>19</sup>(C) <sup>11</sup>(D).

No metabolismo da glicose já é demonstrado que o aumento na produção de ácidos graxos livres parece exercer um papel central no desenvolvimento da resistência insulínica, os agonistas do PPAR $\alpha$  levam a uma queda nos ácidos graxos livres, podendo melhorar a sensibilidade insulínica. Estudos com ratos demonstraram este benefício no metabolismo

glicídico<sup>20</sup>(D), porém em humanos apenas alguns trabalhos conseguiram provar esta melhora da sensibilidade insulínica<sup>21</sup>(A) <sup>22</sup>(B).

Os fibratos são geralmente bem tolerados e seguros. Os seus principais efeitos colaterais são os sintomas gastrintestinais (sobretudo náusea e diarreia), redução da libido, dores musculares, astenia, prurido, cefaléia e insônia. As miopatias ocorrem, principalmente, em doentes com insuficiência renal<sup>19</sup>(C) <sup>10</sup>(D).

As interações medicamentosas destas drogas ocorrem principalmente com outros hipolipemiantes (estatina e resinas seqüestrantes de ácidos biliares), podendo levar à rabdomiólise, com os cumarínicos, podem aumentar o nível sérico deste, levando a hemorragias<sup>10</sup>(D).

Na síndrome metabólica, principalmente nos pacientes de alto risco cardiovascular, os fibratos têm o seu espaço principalmente na dislipidemia, assim como apresentam efeitos pleotrópicos na inflamação, na resistência insulínica e nos estados protrombóticos.

## CONFLITO DE INTERESSE

Lyra R: recebeu honorários por apresentações, conferências e palestras dos laboratórios GSK, Pfizer, Astra Zenica, Novartis, Sanofi-Aventis e Medley. Também recebeu financiamento para realização de pesquisa dos laboratórios GSK, Pfizer, Novartis, Sanofi-Aventis e Abbott. Cavalcanti N: recebeu financiamento para realização de pesquisa dos laboratórios GSK, Pfizer, Novartis, Sanofi-Aventis e Abbott.

## REFERÊNCIAS

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
3. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148:958-66.
4. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
7. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641-51.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2002;285:2846-97.
9. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1496-504.
10. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
11. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004;94:1168-78.
12. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.

13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
14. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study group. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease: distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6700 men and 1500 women. *Circulation* 1992; 86:839–48.
15. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997; 96:2137–43.
16. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients. *Lancet* 1996;347:849–53.
17. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998; 393:790–3.
18. Dumont M, Mauriège P, Bergeron J, Després JP, Prud'homme D. Effect of a six month gemfibrozil treatment and dietary recommendations on the metabolic risk profile of visceral obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1136–43.
19. Saku K, Gartside PS, Hynd BA, Kashyap ML. Mechanisms of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1985;75:1702–12.
20. Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, Watson DG, Cooney GJ, Kraegen EW. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes* 2001;50:411–7.
21. Kobayashi M, Shigeta Y, Hirata Y, Omori Y, Sakamoto N, Nambu S, et al. Improvement of glucose tolerance in NIDDM by clofibrate: randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1988;11:495–9.
22. Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimminiello C, et al. Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000;148:397–406.