

EFEITOS DA LOVASTATINA NA HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMÁRIA

EDNA R NAKANDAKARE, ROBERTO C. GARCIA, JOSÉ MARIA CARRÉ, CELINA V. ZERBINAI,
HELENA C. F. OLIVEIRA, EDER C. R. QUINTÃO

Lovastatina, um inibidor competitivo da NMG-CoA redutase, foi utilizada no tratamento de 26 pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, após um período inicial de placebo de 4 semanas. A resposta terapêutica foi analisada durante 11 semanas. As reduções do colesterol total com 20 e 40 mg/dia foram 17% e 31% e de LDL-C de 24% e 41%, respectivamente. Cinco pacientes mantiveram a dose de 20 mg/dia durante as 12 semanas com reduções mais signifi-

cativas na semana 12 em relação à semana 6. Não se observou alteração dos níveis de triglicérides, HDL-C e VLDL-C. Comparando-se os dois grupos, isto é, hipercolesterolemia familiar e poligênica, a resposta à droga foi semelhante. Não ocorreram alterações clínicas ou efeitos colaterais significantes durante o período analisado.

Arq. Bras. Cardiol.52/5: 291-295—Maio 1989

O desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos para a redução do colesterol plasmático trouxe novas perspectivas no tratamento da hipercolesterolemia primária. Essas drogas atuam reduzindo a síntese do colesterol através da inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase^{1,2}. Desta forma, aumentam compensatoriamente a quantidade de receptores específicos de LDL (lipoproteínas de baixa densidade)^{3,4}, promovendo maior remoção de LDL.

O uso dos inibidores da HMG-CoA redutase, entre eles a lovastatina, reduz a colesterolemia e o LDL-colesterol (LDL-C), tanto em indivíduos normais⁵ quanto em hipercolesterolêmicos primários^{4,6,10}. Estudos recentes em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica⁴ demonstraram que a lovastatina aumenta o clearance de LDL, e isto ocorre via receptores de LDL.

Neste estudo avaliamos a resposta terapêutica à lovastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 26 pacientes com colesterolemia basal acima de 250 mg/dl, classificados como portadores de hiperlipidemia tipo IIa ou IIb, segundo Fredrickson¹¹. A média de idade era 47 ± 14 anos,

sendo 18 pacientes do sexo feminino e 8 do sexo masculino. A média do índice de massa corpórea (IMC)¹² era 25,8 ± 25,8 ± 2,9 kg/m² e os níveis médios de colesterol total e triglicérides eram 327 ± 45 mg/dl e 159 ± 48 mg/dl, respectivamente.

Treze pacientes tinham história de hipercolesterolemia familiar, sete com antecedentes de doença coronária e cinco haviam sido submetidos previamente a cirurgia de revascularização miocárdica.

Foram excluídos pacientes com hipercolesterolemia secundária, diabetes mellitus, alteração da função hepática, alteração da função renal, hiperlipidemias tipo I, III, IV e V¹¹, além de etilistas crônicos, pacientes em uso regular de anticonvulsivantes, corticoesteróides, antiácidos, que tiveram infarto do miocárdio ou que se submeteram a cirurgia coronária nos últimos 4 meses.

Os pacientes iniciaram dieta pobre em gordura e suspenderam as medicações hipolipemiantes pelo menos seis semanas antes do período de análise. Receberam placebo por 4 semanas (semanas -4 a 0) e em seguida a lovastatina durante 12 semanas (semanas 1 a 12). A dose nas primeiras seis semanas foi 20 mg/dia, administrada antes do jantar. Nos indivíduos cujo colesterol total permaneceu acima de 200 mg/dl, a dose foi aumentada para 40 mg/dia e mantida por mais seis semanas.

Avaliação clínica e dosagens de colesterol total, HDL-colesterol (HDL-C) e triglicérides plasmáticos foram realizadas nas semanas -4, 0, 6 e 12. A tabela I

mostra os dados clínicos e os níveis de colesterol e triglicérides plasmáticos dos pacientes, em vigência de dieta.

TABELA I - Casuística e lípides plasmáticos.

Paciente nº	Idade anos	Sexo	IMC kg/m ²	Colesterol mg/dl	Triglicérides mg/dl	Observações
1	37	F	23,5	395	110	HF, Xantomas
2	62	F	28,2	321	236	HF, Xantomas, Arco senil
3	51	F	24,1	405	81	HF, Xantomas, DC + cirurgia
4	18	F	20,9	380	110	HF
5	69	F	25,3	258	223	HF
6	54	F	24,7	452	310	HF
7	30	F	29,1	380	94	HF, Xantomas,
8	49	F	22,2	314	112	HF
9	34	F	26,7	344	153	HF, Xantomas
10	28	F	25,7	341	170	HF, Xantomas
11	57	M	31,2	370	100	HF, Xantomas, DC + cirurgia
12	27	M	21,4	353	100	HF, Xantomas
13	41	M	25,2	420	200	HF, DC + cirurgia
14	60	F	25,1	292	121	
15	65	F	24,0	294	110	
16	67	F	23,1	314	162	
17	61	F	20,5	349	141	
18	56	F	23,5	300	200	
19	44	F	27,4	320	90	
20	58	F	23,8	276	133	
21	51	F	30,6	303	170	DC
22	27	M	26,0	280	229	
23	46	M	25,1	290	185	
24	42	M	31,8	331	134	Xantomas, DC Xantelasma
25	56	M	24,2	305	88	DC + cirurgia
26	43	M	25,9	317	210	DC + cirurgia

HF = hipercolesterolemia familiar; DC = doença coronária IMC = índice de massa corpórea.

O controle dos efeitos colaterais e as reações adversas foi realizado através de exames clínico, oftalmológico e laboratorial. Avaliação clínica e laboratorial, com determinações de transaminases, CPK, fosfatase alcalina, creatinina, glicemia, bilirrubinas e exame hematológico foi realizada em todas as visitas ambulatoriais. Exame oftalmológico, que incluía determinação da acuidade visual e avaliação do cristalino, através da lâmpada de fenda, foi realizado no período placebo e na semana 12.

As amostras de sangue para dosagem dos lípidos foram colhidas após um período de 12 horas de jejum, em solução de EDTA (8%), azida sódica (5%) e cloranfenicol (0,1%).

Colesterol total e triglicérides foram dosados por método enzimático (Chod-Pap da Merck S.A. do Brasil e TG Enz-Color da Biodiagnóstica, Brasil). O colesterol da HDL (HDL-C) foi determinado também por método enzimático, após precipitação das lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrana e cloreto de magnésio (Wiener Lab, Argentina). O colesterol da LDL (LDL-C) e da VLDL (VLDL-C) foi calculado através da fórmula de Friedwald¹³.

Os dados das semanas 6 e 12 foram comparados com os do período placebo. A análise estatística foi

realizada pelo teste "t" de Student pareado, considerando-se significantes os valores $p < 0,05$.

Os comprimidos de placebo e de levastatina foram fornecidos pela Merck Sharp & Dohme, Rahway, New Jersey, EUA.

RESULTADOS

Em cinco pacientes, a dose inicial de lovastatina (20 mg/dia) foi mantida durante as 12 semanas de tratamento. Os demais receberam 40 mg/dia a partir da semana 6; três pacientes não retornaram para a última avaliação. Durante todo o período de estudo, o índice de massa corpórea manteve-se inalterado ($25,3 \pm 3,1 \pm 25,5 \pm 3,4$ kg/m²), não ocorrendo também alterações clínicas significativas.

Ao final das primeiras seis semanas, houve redução média do colesterol total de 327 ± 44 mg/dl para 263 ± 45 mg/dl e de LDL-C de 248 ± 47 mg/dl para 182 ± 50 mg/dl (19% e 27% respectivamente), nos 26 pacientes em uso de 20 mg/dia.

A tabela II mostra as médias dos níveis de colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicérides e VLDL-C no período placebo e durante o tratamento, em 18 pacie-

ntes que receberam 40 mg/dia nas últimas 6 semanas. Houve redução significativa dos níveis de colesterol total e LDL-C com ambas as doses de lovastatina, porém a queda foi mais acentuada com 40 mg/dia. Nos cinco pacientes em que a dose de 20 mg/dia foi mantida durante todo o período de estudo (tab. III),

a resposta foi semelhante à do grupo anteriormente citado; no entanto, ocorreu redução significativamente maior de colesterol total e de LDL-C na semana 12. Não ocorreram alterações nos níveis de HDL-C, triglicérides e VLDL-C nos dois grupos de pacientes (tab. II e III).

TABELA II - Valores médios dos lípides plasmáticos nos pacientes que receberam lovastatina até 40 mg/dia (n = 18)

	Colesterol	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	VLDL-C
Placebo	338 ± 45	261 ± 45	44 ± 10	161 ± 68	32 ± 14
20 mg	279 ± 42 (-17%)*	200 ± 49 (-24%)*	47 ± 10	163 ± 55	33 ± 11
40 mg	233 ± 30 (-31%)*	155 ± 33 (-41%)*	45 ± 8	168 ± 11	34 ± 11

média ± desvio padrão; mg/dl; ()% de redução; * p < 0,001

TABELA III - Valores médios dos lípides plasmáticos nos pacientes que receberam lovastatina até 20 mg/dia (n = 5)

	Colesterol	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	VLDL-C
Placebo	228 ± 24	205 ± 24	50 ± 11	165 ± 38	33 ± 8
semana 6	210 ± 15 (-27%)*	126 ± 13 (-39%)*	49 ± 9	174 ± 52	35 ± 10
semana 12	189 ± 17 (-34%)*	107 ± 10 (-48%)*	49 ± 11	165 ± 40	33 ± 8

média ± desvio padrão; mg/dl; ()% de redução; * p < 0,05

Comparando-se o subgrupo de pacientes com história familiar de hipercolesterolemia, definida pela presença de níveis elevados de colesterol em parentes de primeiro grau, com o subgrupo sem história familiar, também denominada hipercolesterolemia primária poligênica ou moderada, este último apresentou níveis de colesterol total e LDL-C, basais e durante o tratamento, significativamente menores (tab. IV). Embora os valores absolutos sejam diferentes, as reduções percentuais foram semelhantes em ambos os grupos.

Três pacientes referiram sintomas gástricos discretos como náuseas, epigastralgia leve e boca seca, no início do tratamento com lovastatina, os quais regressaram espontaneamente após a primeira semana. Os exames laboratoriais complementares, assim como o exame oftalmológico, não apresentaram alterações significativas.

TABELA IV - Níveis médios de colesterol total e LDL-C nos pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) e hipercolesterolemia poligênica (HP) (mg/dl)

	HF (n = 10)	HP (n = 8)
COLESTEROL		
Placebo	361 ± 43	309 ± 27 **
20 mg	294 ± 44 (-18%)	257 ± 27 (-17%)
40 mg	245 ± 32 (-32%)	218 ± 21 (-29%)
LDL - C		
Placebo	286 ± 35	230 ± 37 **
20 mg	221 ± 47 (-23%)	173 ± 38 (-25%)
40 mg	163 ± 34 (-43%)	144 ± 31 (-37%)

*p < 0,05** p < 0,01

DISCUSSÃO

A utilização dos inibidores da HMG-CoA redutase tem sido eficaz no tratamento da hipercolesterolemia primária. Neste estudo, a lovastatina provocou reduções significativas do colesterol total e LDL-C, não afetando os triglicérides, VLDL-C e HDL-C. Respostas semelhantes têm sido encontradas por outros autores, com reduções de LDL-C que variam de 20 a 40%, nas doses de 20 a 80mg/dia^{3,14,16}, por vezes acompanhadas de pequenas elevações do HDL-C e de redução dos triglicérides^{15,16}.

Os inibidores da HMG—CoA redutase competem com a HMG-CoA pela enzima que produz o ácido mevalônico. Em consequência, o nível da enzima sobe consideravelmente no hepatócito, mas a conversão a colesterol é prejudicada (fig. 1). O bloqueio na formação do colesterol está acoplado ao aumento do número de receptores de alta afinidade às LDL, levando ao estímulo da captação hepática de LDL e à consequente redução de seu nível no plasma¹⁷ (fig. 2).

A hipercolesterolemia familiar caracteriza-se por apresentar herança autossômica dominante, cujo principal defeito é a redução do número de receptores celulares à LDL¹⁸. Na população geral, cerca de um em cada 400 indivíduos tem a forma heterozigótica da hipercolesterolemia familiar. Nos demais hipercolesterolêmicos da população, admite-se a interação de múltiplos fatores genéticos^{19,20}. Estes casos são denominados de hipercolesterolemia primária poligênica ou moderada, que se distingue do primeiro grupo basicamente por ser encontrada em menos de 10% dos parentes de primeiro grau, ao contrário da fami-

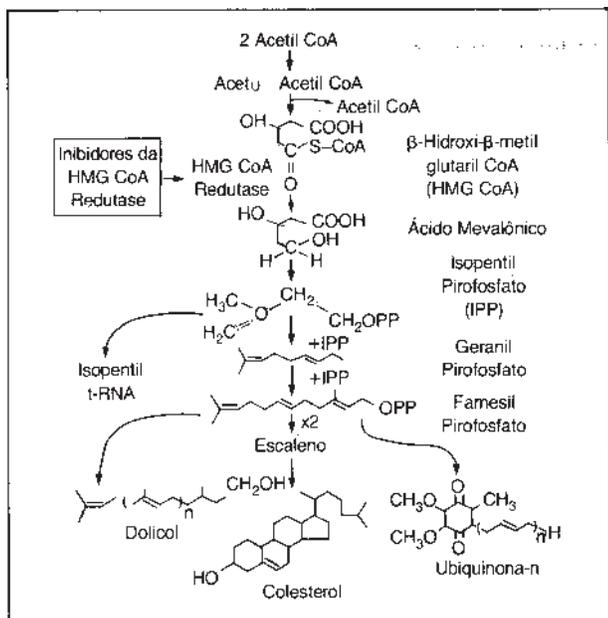


Fig. 1—Ação da lovastatina na síntese do colesterol.

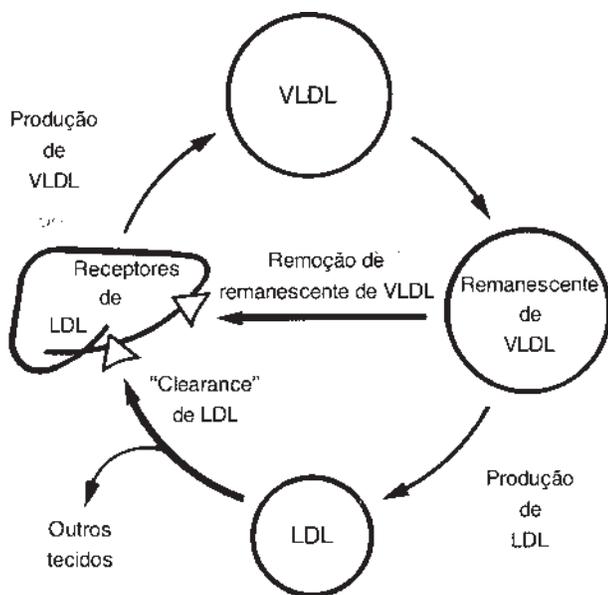


Fig. 2—Ação da lovastatina no metabolismo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e de muito baixa densidade (VLDL)

liar, que pode estar presente em 50%. Além disto, na forma poligênica não se encontram xantomas tendinosos¹⁰.

A hipercolesterolemia primária decorre de alterações genéticas que provocam a redução da síntese de receptores de LDL ou que afetam a atividade desses receptores²¹. Outro fator que pode aumentar a colesterolemia é a maior produção de LDL. Existem evidências de que a síntese aumentada de LDL seja decorrente da menor remoção de remanescentes de VLDL, uma vez que também são captados via receptores de LDL²². Como os receptores estão reduzidos na hipercolesterolemia, mais VLDL é convertida em LDL.

A lovastatina, levando ao aumento de receptores de LDL, além de promover a remoção acentuada de LDL, deve também incrementar a captação de VLDL, já que ambas competem pelo mesmo receptor. Neste estudo, não houve alteração de VLDL-C, nem dos triglicérides, que são o principal componente lipídico da VLDL. Provavelmente, devido à maior concentração de LDL nestes casos, que não são acompanhados de hipertrigliceridemia, existe maior oportunidade para a LDL ser reconhecida pelos receptores do que a VLDL.

O tratamento da hipercolesterolemia primária deve ser realizada independentemente de sua identificação genética. Comparando-se dois grupos de hipercolesterolemia, no presente estudo, observou-se que as reduções percentuais de colesterol total e LDL-C foram semelhantes; porém, a hipercolesterolemia poligênica apresentava níveis de colesterol total e LDL-C menores em relação à hipercolesterolemia familiar.

A tolerância à lovastatina foi boa, não ocorrendo efeitos colaterais importantes. Como se trata de droga nova, os estudos clínicos não ultrapassam cinco anos²³, e os efeitos da droga na morbidade e mortalidade ainda não foram adequadamente estabelecidos. No entanto, devido aos efeitos benéficos na redução do colesterol e à boa tolerância, acredita-se que a lovastatina, associada a dieta controlada, possa reduzir os riscos de doença coronária em pacientes hipercolesterolêmicos.

SUMMARY

Lovastatin, a potent inhibitor of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A-reductase, was investigated in a placebo-controlled trial of 26 primary hypercholesterolemic subjects. Drug dosage varied from 20 to 40 mg/d in a single dose on a 12 weeks treatment period. Average plasma cholesterol reduction levels were 17 and 31%, and LDL-cholesterol 24 and 41% on 20 and 40 mg/d respectively. High-density lipoprotein and triglycerid es levels did not change significantly. Similar mean decreases in total plasma cholesterol and LDL-cholesterol levels were observed in hypercholesterolemic irrespective of being of familial origin or not. No serious clinical and laboratory abnormalities were observed. In this study, lovastatin was a well tolerated and effective agent for the treatment of non familial and heterozygous familial hypercholesterolemia.

REFERÊNCIAS

1. Endo A, Kuronda M, Tsujita G—ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by penicillium citrinum. *J Antibiot (Tokyo)* 29: 1346, 1976.
2. Endo A, Kuronda M, Tanzawa K—Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*, 72: 323, 1976.
3. Grundy SM, Bilheimer DW—Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by Mevinolin in familial hypercholesterolemia heterozygotes: effects on cholesterol balance- *Proc Natl Acad Sci USA*, 81:2538, 1984.

4. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MD, Goldstein JL—Mevinolin and colestipol stimulate receptor mediated clearance of LDL from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 4124, 1983.
5. Tobert JA, Pryor JS, Buntinx A, Holmes IB, Chao YS, Bolognese JA—Cholesterol-lowering effect of mevinolin, and inhibitor of 3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in healthy volunteers. *J Clin Invest*, 69: 913, 1982.
6. Yamamoto A, Sudo H, Endo A—Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 35: 259, 1980.
7. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto B, Sakai Y, Wakasugi T, Watanabe A, Koizumi J, Takeda R—Effect of an inhibitor of 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 305: 478, 1981.
8. Mabuchi H, Sakai T, Sakai Y, Yoshimura A, Watanabe A, Wakasugi T, Koizumi J, Takeda R—Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine. *N Engl J Med*. 308: 609, 1983.
9. Illingworth DR—Mevinolin in the therapy of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 68: 111, 1983.
10. Grundy SM, Vega GL—Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 26: 1464, 1985.
11. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T—Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinemias. *Bull Wld Hlth Org*. 43: 891, 1970.
12. Thomas AE, Mckay DA, Cutlip MB—A normograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr*, 29: 302, 1976.
13. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS—Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18: 499, 1972.
14. Illingworth DR—Mevinolin plus Colestipol in therapy for severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*. 101: 598, 1984.
15. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia. A Multicenter Study. *JAMA*, 256: 2829, 1986.
16. A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA*, 260: 366, 1988.
17. Goldstein JL, Brown MS—Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation*, 76: 504, 1987.
18. Goldstein JL, Brown MS —Familial hypercholesterolemia. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS—*The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed New York, MacGraw-Hill, 1983, p. 672.
19. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG—Hyperlipidemia in coronary heart disease. I Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest*: 52: 1533, 1973.
20. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG—Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*: 52: 1544, 1973.
21. Brown MS, Goldstein JL—A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232: 34, 1986.
22. Brown MS, Goldstein JL—Lipoprotein receptors in the liver: Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest*, 72: 743, 1983.
23. Illingworth DR —Long term administration of lovastatin in treatment of hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 103, 1987.