

NOVAS PERSPECTIVAS NO CONTROLE DA HIPERCOLESTEROLEMIA COM USO DE INIBIDORES DA HMG CoA REDUTASE

LAIR RIBEIRO, IRA J. KOHN
Philadelphia, PA

A HMG CoA (3 hidróxi-3 metil glutaril—coenzima A) redutase é a enzima limitante da taxa de biossíntese do colesterol.

A mais nova classe desenvolvida de agentes hipolipemiantes produz redução da síntese de colesterol por inibição competitiva desta enzima.

Os inibidores do HMG CoA redutase são compostos análogos da *b* hidróxi, metilglutaril CoA (HMB CoA) que possui pelo menos 3000 vezes mais afinidade pela HMG CoA redutase do que o substrato natural¹. Estudos de balanço do colesterol e da excreção urinária de ácido mevalônico revelam que os inibidores da HMG CoA redutase produzem apenas inibição moderada da colesterogênese em humanos. Teoricamente, ao reduzir concentrações intracelulares de colesterol, estes inibidores estimulam a síntese de receptores de colesterol. Apoiando esta teoria, estudos em animais mostram que a administração de inibidores da HMG CoA redutase aumenta a síntese de RNA mensageiro para receptores de LDL e também a densidade de receptores de LDL na superfície de hepatócitos. O fígado remove, normalmente, 60 a 80% do LDL plasmático depurado diariamente pelo organismo e como o número de receptores de LDL nas células hepáticas aumenta, os níveis de LDL plasmático conseqüentemente diminuem. Estes inibidores também elevam os níveis de HDL plasmático por mecanismos desconhecidos².

Em 1976, foi descoberto um extrato do *Penicillium citrinum*, a mevastatina, que subseqüentemente demonstrou inibir a HMG CoA redutase, e reduzir os níveis de colesterol sérico quando administrado em cães³. Estudos posteriores revelaram que a mevastatina reduzia significativamente as concentrações de colesterol sérico em humanos com hipercolesterolemia^{4,5}; no entanto, descontinuou-se o desenvolvimento devido à toxicidade da droga. A seguir, Alberts e col¹ desenvolveram outro inibidor da HMG CoA redutase denominado lovastatina.

Cultura de células, estudos experimentais e em humanos mostraram que a lovastatina reduz a síntese de colesterol, aumenta a atividade do receptor hepático de LDL e reduz os níveis circulantes tanto do colesterol total como de sua fração LDL⁶.

A lovastatina é o único inibidor da HMG CoA redutase atualmente aprovado nos Estados Unidos

da América para tratar hipercolesterolemia. Os outros dois inibidores, sinvastatina e pravastatina encontram-se em fases finais de testes clínicos. Vários outros estão em fase pré-clínica de desenvolvimento e testes. A lovastatina é uma pré-droga administrada na forma de lactona inativa. Quando absorvida após administração oral, entra na circulação-porta ao nível do fígado e é rapidamente convertida para sua forma ativa, o *b* hidróxiácido e em vários outros metabólitos. Admite-se que a absorção seja de aproximadamente 30%, sendo que menos de 5% da dose oral entra na circulação sistêmica, onde aproximadamente 95% se encontram ligados a proteínas. As principais vias de eliminação da lovastatina são trato biliar, fezes (83%) e urina (menos que 10%).

A lovastatina é indicada como terapia adicional ao controle dietético para pacientes com hipercolesterolemia primária. É disponível em comprimidos de 20 mg, sendo a dose inicial de 20 mg à noite; no caso de doses maiores, especialmente acima de 80 mg/dia, deve-se preferir administração duas vezes ao dia. Estudos recentes mostraram que a administração duas vezes ao dia é pouco mais eficaz que uma vez ao dia para doses totais diárias equivalentes.

Hipercolesterolemia moderada primária é condição definida como níveis de colesterol sérico total maiores que 240 mg/dl e de LDL colesterol acima de 160 mg/dl em pacientes sem defeito genético do metabolismo de colesterol. O estudo "MRFIT"⁷ mostrou que níveis de colesterol desta magnitude aumentavam significativamente o risco de morte prematura por doença coronária em comparação com pacientes com colesterol total abaixo de 200 mg/dl. Numerosos estudos demonstraram a eficácia de lovastatina nestes pacientes. Administradas duas vezes ao dia, doses de 40 mg reduzem o colesterol plasmático total em média de 33%, principalmente às custas da redução de 41% do LDL, enquanto aumentam concomitantemente o HDL colesterol ao redor de 9% e diminuem os triglicérides em aproximadamente 25%⁸.

A comparação dos efeitos da lovastatina em pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica versus HF homozigótica levou a esclarecimento sobre o mecanismo primário de ação dos inibidores da HMG CoA redutase. O primeiro grupo possui concentrações plasmáticas LDL colesterol que são aproximadamente duas vezes maiores que as normais porque apenas um de seus

Thomas Jefferson College of Medicine USA
Correspondência: Lair G. T. Ribeiro—Jefferson Medical College— 1020 Locust Street—Philadelphia, PA 19107, USA.

gens que codifica os receptores de LDL colesterol está funcionando. Em pacientes com HF heterozigótica, a lovastatina reduz significativamente os níveis de colesterol total e LDL colesterol do plasma, presumivelmente estimulando o gen funcionando a níveis de atividade supranormal. Pacientes com HF homozigótica não possuem receptores LDL porque ambos os gens que codificam receptores LDL não são funcionantes. A administração de inibidores da HMG CoA redutase não diminui os níveis de LDL colesterol em pacientes com HF homozigótica⁹. Estes achados, em conjunto, fornecem suporte ao ponto de vista de que os inibidores da HMG CoA redutase reduzem o LDL colesterol mais por aumento da densidade de receptores de LDL nos hepatócitos do que por inibição da biossíntese de colesterol.

Outros grupos de pacientes com níveis elevados de colesterol têm sido tratados com inibidores do HMG CoA redutase em esforço para reduzir as concentrações séricas de colesterol: dislipidemia diabética, hiperlipidemia nefrótica, disbetalipoproteínemia familiar combinada¹⁰. Em muitos destes grupos, as investigações iniciais têm índices promissores de sucesso.

Em investigações de relativamente curto prazo, os inibidores desta enzima parecem apresentar baixa incidência de efeitos colaterais. As queixas mais comuns foram distúrbios gastrointestinais, insônia, cefaléia e "rash", mas pouco freqüentemente levaram à retirada da droga⁸.

Aproximadamente 2% dos pacientes apresentaram elevações das transaminases séricas a níveis maiores que três vezes o limite superior da normalidade e 0,5% dos pacientes desenvolveram miopatia⁸. Estes efeitos colaterais são rapidamente reversíveis com a suspensão da terapia e a maioria dos pacientes que desenvolveram miopatia têm história de complicações, que incluem terapia concomitante com drogas imuno-supressoras, gemfibrozil ou niacina⁸. Em altas doses, a lovastatina provocou catarata em cães. No entanto, exames oftalmológicos realizados em mais de 1.100 pacientes tratados com inibidores da HMG CoA redutase por até dois anos não revelaram potencial cataratogênico significativo e, recentemente estudos complementadores mostraram que pacientes tratados com lovastatina tinham menor incidência de catarata do que os com placebo (dados não publicados).

Em estudo multicêntrico randomizado duplo-cego, de 12 semanas, a lovastatina (20-80 mg) foi comparada com gemfibrozil (600 mg) no tratamento de 334 pacientes com hipercolesterolemia primária¹¹. Em pacientes com colesterol alto (colesterol sérico total de 240 a 300 mg/dl) ou muito alto (> 300 mg/dl), a lovastatina proporcionou redução significativamente maior no colesterol total, no LDL colesterol, apolipoproteína-B e na relação LDL/HDL,

enquanto o gemfibrozil aumentou mais eficazmente o HDL colesterol e diminuiu os triglicérides¹¹.

Os efeitos da lovastatina (40-80 mg/dia) foram comparados com os da colestiramina (24 mg/dia) em um grande estudo multicêntrico em 264 pacientes com hipercolesterolemia primária¹². A lovastatina diminuiu significativamente o colesterol plasmático total e os níveis de LDL colesterol e apolipoproteínas B em grau maior que a colestiramina¹². Esta aumentou os níveis de triglicérides plasmáticos e não teve efeito sobre o VLDL colesterol enquanto a lovastatina reduziu ambos significativamente¹². Ambas as drogas tiveram efeitos similares na elevação dos níveis do HDL plasmático¹².

Os inibidores da HMG CoA redutase parecem ser bastante eficazes e seguros no tratamento da hipercolesterolemia primária. Estudos a longo prazo são necessários para avaliar os efeitos sobre a mortalidade cardiovascular. Baseados em estudos iniciais promissores, o futuro deverá revelar sua aplicação no tratamento bem sucedido de outros distúrbios associados a níveis elevados de colesterol.

REFERÊNCIAS

1. Alberts AW, Chen J, Kuron G et al—Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980; 77: 3957-61.
2. Grundy SM, Vega GL.—Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 1985; 26: 1464-75.
3. Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K, Kitano N, Endo A—Hypolipidemic effects in dogs of ML 236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Atherosclerosis*, 1979; 32: 307-13.
4. Yamamoto A, Sudo H, Endo A—Therapeutic effects of ML 236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1980; 35: 259-66.
5. Mabuchi H, Haba T, Tatami R et al—Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1981; 305: 478-82.
6. Alberts AW—Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol*, 1988 62: 10J-15J.
7. Stamler J, Wentworth D, Neston JD—Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial. (MRFIT). *JAMA*, 1986; 256: 2823-8.
8. Tobert JA—Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 28J-34J.
9. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DW—Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low density lipoprotein concentrations turnover. *J Pediatr*, 1988; 113: 387-92.
10. Grundy SM—HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Eng J Med*, 1988; 319: 24-32.
11. Tikkanen MJ, Helve E, Jaatela A et al—Comparison between lovastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia. The Finnish multicenter study. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 35J-43J.
12. Stossel TP—A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA*, 1988; 260: 359-66.