

EFEITO DA LOVASTATINA E DO PROBUCOL SOBRE AS FRAÇÕES LIPÍDICAS DE INDIVÍDUOS COM HIPERCOLESTEROLEMIA. ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

NEUSA FORTI, JOSÉ ANTONIO FRANCHINI RAMIRES (COORDENADOR)
São Paulo, SP

Objetivo—Comparar efeitos da administração de lovastatina e de probucol nas frações lipoprotéicas em indivíduos com hipercolesterolemia primária.

Métodos—Sessenta e nove pacientes que mantidos com dieta adequada e por quatro semanas sob uso de placebo (PLAC) permaneceram com colesterolemia total (CT) acima de 250 mg/dl. Lovastatina foi administrada a 31 pacientes na dose de 20 mg/dia, sendo aumentada para 40 mg/dia se ao final da 5ª semana de tratamento os valores da CT se mantivessem acima de 200 mg/dl. Probucol prescrito a 38 pacientes na dose de 500 mg, duas vezes ao dia. O estudo foi realizado por 12 semanas. Dosagens de colesterolemia total (CT), trigliceridemia (TG), HDL-C, colesterol não HDL, LDL-C, VLDL-C e relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C e exames laboratoriais de controle foram feitos em PLAC, na 5ª e 12ª semanas de tratamento. Foram realizados também exames clínico e oftalmológico e anotados os eventuais efeitos adversos.

Resultados—A lovastatina provocou reduções de CT, LDL-C, colesterol não HDL e das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C respectivamente de 27,9,34,1,3,2,30,9 e 36,5%, significativamente mais acentuadas que as induzidas por probucol, (respectivamente 21,7, 23,8, 24,5, 11,3 e 13,4%); a lovastatina foi responsável pela elevação dos valores de HDL-C em 6,8%, enquanto que probucol provocou redução de 6,9%; 5,8% e 51,6% dos sob uso de lovastatina tiveram respectivamente redução das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C. Sob efeito de probucol, essas reduções ocorreram, respectivamente, em 15,7% e 13,1%; a lovastatina foi responsável por 77,4% e 77,3% das respostas ótimas e boas para CT

EFFECTS OF LOVASTATIN AND PROBUCOL ON LIPOPROTEIN FRACTIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA. A BRAZILIAN MULTICENTER STUDY

Purpose—The changes in lipoproteins induced by lovastatin (L) and probucol (P) were compared in patients with primary hypercholesterolemia.

Methods—After a six-week period of screening, during which patients were maintained on lipid-lowering diet, they were administered placebo for four weeks. Those patients, whose total cholesterol (TC) remained above 250 mg/dl were eligible for active treatment. Thirty-one patients were administered L and P for 12 weeks. The initial dosage of L was 20 mg daily and it was titrated up to 40 mg daily at the end of the fifth week of treatment, whenever total cholesterol levels remained above 200 mg/dl; P was administered at a dosage of 500 mg b.i.d. through 12 weeks. Lipid analyses (TC, triglycerides-Tg, high-density cholesterol (HDL-C) non HDL cholesterol, low-density cholesterol (LDL-C) very lowdensity cholesterol (VLDL-C) and the ratios CT/HDL-C and laboratory safety measurements were performed during placebo period and at the end of the 5th and 12th weeks of active treatment. Clinical and ophthalmological evaluations were performed and eventual adverse reactions were recorded on different occasions.

Results—1) L induced decrease of TC, LDL-C/HDL-C of 27.9,34.1,32.2,30.9 and 36.5% respectively. These reductions were significantly more pronounced than those induced by P (21.7, 23.8, 24.5, 11.3 and 13.4% respectively); 2) L induced an increase of HDL-C of 6.8%, while P induced a reduction of HDL-C of 6.9%; 3) 54.8% and 51.6% of the patients treated with L showed reductions of the ratios TC/HDL-C and LDL-C/HDL-C respectively.

e LDL-C. As respostas regulares e precárias foram mais freqüentemente observadas com o uso do probucol (39,4% cada); a freqüência dos efeitos adversos foi baixa e a tolerância satisfatória para as duas drogas.

Conclusão—A lovastatina foi mais eficaz para a redução dos níveis sangüíneos das frações aterogênicas e para a elevação da fração protetora, com redução mais acentuada dos índices de risco. Com seu uso, permitindo atingir mais facilmente os níveis ideais de CT e LDL-C, deverá ocorrer maior benefício sobre a morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana.

Palavras-chave—hipercolesterolemia primária, lovastatina, probucol.

The patients who were administered P showed decrease in those indices of 15.7% and 13.1% respectively; 4) L was associated with 77.4% and 77.3% of excellent and good responses for TC and LDL-C. Regular and poor responses were more frequently observed during the treatment with P (39.4% each); 5) the incidence of adverse reactions was low and tolerability was considered good for both drugs.

Conclusion—Lovastatin was more effective in the reduction of atherogenic lipoprotein fraction and in the increase of the protective one, with more pronounced reduction of the risk indices. They suggest that with the administration of L, that leads to an appropriate normalization of TC and LDL-C levels, greater benefits on morbidity and mortality of coronary disease can be achieved.

Key wordsprimary hypercholesterolemia, lovastatin, probucol.

Arq Bras Cardiol 57/3: 253-261—Setembro 1991

Atualmente tem sido demonstrada a influência da diminuição dos níveis sangüíneos do colesterol total (CT) e da fração LDL-colesterol (LDL-C) tanto sobre a morbidade e a mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) como sobre a evolução das lesões ateroscleróticas¹⁻⁸. Ela pode ser obtida tanto através de medidas higieno-dietéticas como com o uso de medicamentos, e, freqüentemente com a associação de ambos⁹⁻¹⁴.

Dentre os fármacos capazes de induzir reduções de CT e LDL-C, encontram-se a lovastatina (L) e o probucol (P), com mecanismos de ação diferentes. A L, inibindo a hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, bloqueia a transformação de HMG-CoA em ácido mevalônico, etapa inicial da formação do colesterol intracelular. Paralelamente, estimula a formação de receptores celulares, diminui a produção e aumenta o catabolismo de LDL, diminui as taxas de apo B e TG e eleva os valores de HDL-C¹⁵⁻¹⁹. Por sua vez, o P diminui a absorção de colesterol, aumenta o catabolismo de LDL (por vias não ligadas aos receptores) e a excreção de ácidos biliares, diminui a formação de apo AI e AII (levando à diminuição da fração HDL-C) e possui ação anti-oxidante de LDL²⁰⁻²⁵.

Nesta investigação, o objetivo foi comparar o efeito terapêutico e as reações adversas deter-

minadas pela administração de L e de P em pacientes com hipercolesterolemia primária.

MÉTODOS

Sessenta e nove pacientes, sendo 43 mulheres, seguidos em 20 serviços brasileiros. Trinta e um foram tratados com L, sendo 17 mulheres, com média de idade de $56,4 \pm 8,3$ anos, 30 brancos e hipercolesterolemia diagnosticada há $5,7 \pm 4,7$ anos; em 13 casos havia evidência de DAC e em 5 identificou-se xantelasma. Trinta e oito pacientes receberam P, sendo 26 mulheres, com média de idade de $60,3 \pm 9,6$ anos, todos brancos e hipercolesterolemia diagnosticada há $6,0 \pm 5,7$ anos; em 12 havia evidência de DAC e em 2 xantelasma.

Os pacientes apresentavam hipercolesterolemia primária com valores de CT ≥ 250 mg/dl após mínimo de quatro semanas de manutenção de dieta, correspondente à fase I, proposta pela American Heart Association (AHA) e que não tinham nenhuma das seguintes condições: idade inferior a 18 ou superior a 70 anos; TG superior a 350 mg/dl; função mental deteriorada; alcoolismo; alteração dos testes de função hepática (20% acima dos valores normais); angina instável, síndrome intermediária, angina vaso-espástica; infarto do miocárdio ou cirurgia de revascularização nos últimos quatro meses;

extra-sístolia ventricular (> 5 min ou fenômeno R sobre T); mulheres em idade fértil, a menos que submetidas à esterilização cirúrgica; glicemia de jejum superior a 140 mg/dl; hipercolesterolemia secundária; bypass ileal; história de obstrução biliar e/ou calculose biliar; concomitância de qualquer condição ou terapia que pudessem confundir os resultados do estudo; tratamento concomitante com qualquer outra droga hipolipemiante; hipersensibilidade ao P ou aos inibidores da HMG-CoA redutase.

O estudo foi composto por três períodos: a) período de seleção (SEL)—no qual, após observação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes eram aconselhados a manter a dieta preconizada pela AHA (pelo menos durante duas semanas antes do período placebo) e suspensas as drogas hipolipemiantes (pelo menos quatro semanas antes do início do período placebo). Neste período, permitiu-se, quando necessário, a manutenção de diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e de hormônios esteróides (mulheres pós-menopausa); b) período placebo (PLAC) —realizado durante quatro semanas, em que os pacientes recebiam um comprimido de placebo de lovastatina. Ao final deste período, somente foram mantidos na investigação aqueles com CT \leq 250 mg/dl e que não tivessem apresentado nenhuma das situações relatadas nos critérios de inclusão; c) período de tratamento ativo (TRAT)—os pacientes foram alocados de modo aleatório para receber, mantendo a orientação dietética, 20 mg de L no jantar ou 500 mg, duas vezes ao dia, de P. A duração do TRAT foi de 12 semanas, sendo que, no final da 6ª semana, se os níveis de CT se mantivessem acima de 200 mg/dl, a dose de L deveria passar para 40 mg/dia; mas não era aumentada a dose de P. Assim, 28 pacientes, ao final da 6ª semana, apresentavam CT > 200 mg/dl, sendo então aumentada a dose de L.

O exame clínico dos pacientes foi realizado no início e no fim de PLAC, na 6ª e na 12ª semanas do TRAT. A avaliação oftalmológica foi efetuada durante o PLAC e ao final do TRAT; os eventuais efeitos adversos foram anotados ao término do PLAC, na 6ª e 12ª semanas de TRAT.

As variáveis lipídicas foram determinadas no SEL, início e fim do PLAC, na 5ª e 12ª semanas do TRAT: 1) CT e TG por métodos enzimáticos; 2) HDL-C por método de precipitação; 3) colesterol não HDL, pela diferença entre CT e HDL-C; 4) VLDL-C pela relação Tg/5;

5) LDL-C pela fórmula de Friedewald (LDL-C | CT—VLDL-C—HDL-C); 6) relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C²⁶⁻²⁸.

Ao término do PLAC e na 5ª e 12ª semanas do TRAT, foram realizados exames laboratoriais de controle: hematológico, dosagens sanguíneas de glicose, creatinina, bilirrubina total alcalina, transaminase glutâmico-oxaloacético (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e creatinofosfoquinase (CPK).

Informações sobre objetivos e desenrolar da investigação foram dados aos participantes que assinavam a autorização (de acordo com a Declaração de Helsinki) durante o período SEL ou no início do TRAT. O protocolo para o estudo foi aprovado pela Comissão de ética de cada serviço.

Quanto a análise estatística, os valores obtidos em SEL somente foram utilizados para a primeira seleção. Consideramos como valor inicial (PRé), para cada variável lipídica, a média das determinantes realizadas no início e no fim do PLAC.

Foram determinados, tanto para os pacientes que recebem L como para os que recebem P: 1) a média e o desvio-padrão dos valores de cada variável obtidos em PRé, na 5ª e 12ª semanas do TRAT (TRAT-5 e TRAT-12); 2) a variação percentual (D%) para cada variável lipídica, entre os valores de TRAT-5 e PRé, TRAT-12 e PRé, TRAT-12 e TRAT-5; 3) a frequência de indivíduos com CT/HDL-C > 5,0 e LDL-C/HDL-C > 3,5 em PRé e TRAT-12; 4) em relação a CT e LDL-C, a frequência de respostas consideradas ótimas (reduções \geq 30%), boas (reduções entre 20 e 29%), regulares (entre 10 e 19%) e precárias (inferiores a 10%), considerando os valores de PRé e TRAT-12.

Para o exame hematológico, glicemia, creatinina, bilirrubinas e fosfatase alcalina, foi considerado que houve alterações quando seus valores estivessem 10% acima ou abaixo dos valores-referência; para TGO e TGP, quando ultrapassassem três vezes o valor inicial e para CPK, quando ultrapassassem dez vezes o valor inicial.

Foram determinadas a média e o desvio-padrão da pressão arterial sistólica e diastólica, do pulso braquial, do peso corpóreo medicado ao final do PLAC, na 6ª e 12ª semanas do TRAT.

Foi também verificada a frequência de xantomas, xantelasma e arco córneo antes da

administração das drogas e as eventuais modificações por elas induzidas. Foi verificada a frequência de opacidade lenticular (nuclear, subcapsular anterior e posterior) antes e depois do tratamento. Foi determinada a frequência de aparecimento de efeitos diversos ao término do PLAC, na 6ª e 12ª semanas do TRAT.

No estudo estatístico, foram utilizados: 1) análise de variância, com um critério, para verificar a existência de diferença entre as médias de PRé, TRAT-5 e TRAT-12 para as variáveis lipídicas e sinais vitais, para cada uma das drogas estudadas; 2) teste t para dados não pareados para comparar L e P em relação às médias e variações das variáveis lipídicas em cada período; 3) teste de associação (χ^2) para verificar eventuais diferenças entre: a) tipos de resposta de L e P.; b) valores das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C acima dos ideais em PRé e TRAT-12; c) de opacidade lenticular antes e depois do tratamento com L e P.; d) de reações adversas entre L e P.

Considerou-se significativa quando $p > 0,05$.

RESULTADOS

As médias e os desvios-padrão das variáveis do perfil lipídico antes (PRé), durante (TRAT-5) e ao término (TRAT-12) do tratamento com L e P estão expostos nas tabelas I e II.

Por ação de L, houve redução significativa dos valores médios de CT, LDL-C, colesterol não HDL e das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C; por ação de P, essa redução somente foi significativa para CT e LDL-C. Tanto por ação de L como de P, não ocorreram diferenças significativas entre os valores médios de TG (embora houvesse redução desses valores). Os valores médios de HDL-C aumentaram por ação de L e diminuíram por ação de P, mas tanto para L como para P, não houve diferenças significativas entre as diversas fases da investigação (tab. I e II).

Em cada período da investigação (PRé, TRAT-5 e TRAT-12), comparando os valores médios, obtidos nos pacientes que receberam L ou P, não houve diferença significativa para CT ($t = 1,69$, $0,39$ e $0,41$) respectivamente, TG ($t =$

TABELA I—Média e desvio-padrão das variáveis lipídicas antes (PRé) e nas 5ª e 12ª semanas (TRAT-5 e TRAT-12) após a administração de lovastatina. Resultado da análise de variância (F).

Variáveis	PERÍODOS							F
	PRé		TRAT-5		TRAT-12			
	\bar{X}	SX	\bar{X}	SX	\bar{X}	SX		
Colesterolemia Total (mg/dl)	323.3	64.4	249.5	61.1	231.5	58.1	19.49*	
Trigliceridemia (mg/dl)	198.7	80.8	172.4	62.3	162.7	77.8	1.96	
HDL-Colesterol (mg/dl)	44.9	10.3	49.3	10.6	47.9	10.6	1.45	
Colesterol não HDL (mg/dl)	247.7	35.4	172.1	24.4	165.0	26.7	34.59*	
LDL-Colesterol (mg/dl)	235.6	72.9	169.3	63.5	155.8	58.4	13.29*	
CT/HDL-C	7.6	2.5	5.3	2.0	5.1	2.2	11.20*	
LDL-C/HDL-C	5.5	2.4	3.6	1.8	3.5	1.9	8.78*	

* significativa

TABELA II—Média e desvio-padrão das variáveis lipídicas antes (PRé) e nas 5ª e 12ª semanas (TRAT-5 e TRAT-12) após a administração de probucol. Resultado da análise de variância (F).

Variáveis	PERÍODOS							F
	PRé		TRAT-5		TRAT-12			
	\bar{X}	SX	\bar{X}	SX	\bar{X}	SX		
Colesterolemia Total (mg/dl)	290.5	29.0	244.6	44.4	226.8	34.1	30.71*	
Trigliceridemia (mg/dl)	182.0	43.2	169.3	60.1	154.3	56.8	2.86	
HDL-Colesterol (mg/dl)	41.7	8.9	36.0	9.6	36.9	10.0	1.58	
Colesterol não HDL (mg/dl)	242.0	27.7	199.0	28.6	183.7	26.7	17.40*	
LDL-Colesterol (mg/dl)	209.0	32.7	176.0	38.2	160.8	35.4	18.30*	
CT/HDL-C	7.7	2.2	7.2	2.2	6.6	2.0	2.57	
LDL-C/HDL-C	5.7	1.7	5.2	1.8	4.7	1.8	2.11	

* significante

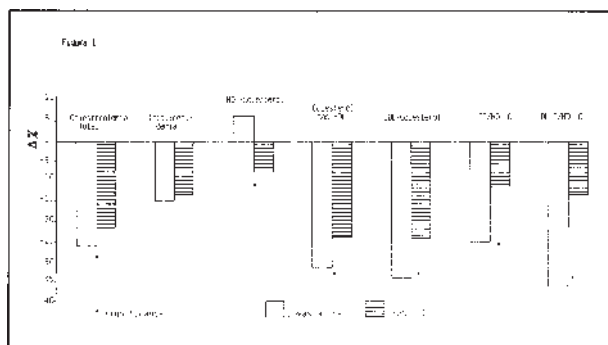


Fig. 1—Variação percentual (D%) do perfil do lipídico após 12 semanas de tratamento com lovastatina e probucol.

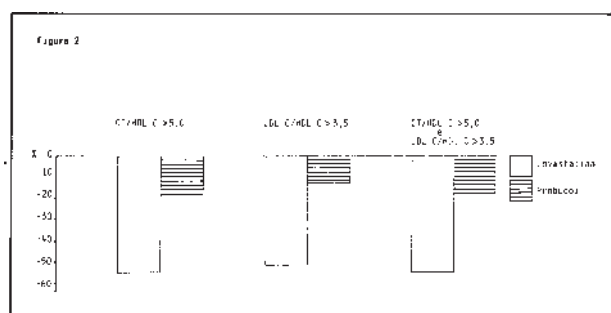


Fig. 2—Redução de indivíduos com valores das relações CT/HDL-C > 5,0 e LDL-C/HDL-C > 3,5, isolados ou associados, após 12 semanas de tratamento de lovastatina e probucol.

1,09; 0,88 e 0,52) e LDL-C ($t = 1,04, 0,5$ e $0,44$). Já em relação à fração HDL-C, não houve diferença em PRé ($t = 1,20$) mas se verificou que aqueles que receberam P apresentavam valores médios inferiores aos que receberam L ($t = 5,45$ em TRAT-5 e 4,41 para TRAT-12).

Os valores médios da variável colesterol não HDL não diferiram em PRé mas foram significativamente menores na 5ª e 12ª semana de tratamento com L ($t = 2,73$ e $t = 1,85$).

Para as relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C, também não houve diferenças entre L e P em PRé ($t = 0,22$ e $0,08$), mas os valores médios obtidos pelo uso de L tanto em TRAT-5 (respectivamente 3,64 e 3,54) como em TRAT-12 (respectivamente 2,84 e 2,64).

Na tabela III podem ser visibilizadas as variações percentuais entre os valores médios obtidos em PRé, TRAT-5 e TRAT-12 por ação de L ou P. Na figura 1, estão representados os valores das variações entre o início e o fim da investigação.

Considerando a variação entre TRAT-5 e PRé, as reduções de CT, LDL-C, colesterol não HDL e relações CT/HDL-C e HDL-C/LDL-C foram significativamente maiores por ação de L ($t = 2,44, 1,95, 2,52, 5,99$ e $6,01$ respectivamente). Não houve diferenças entre as variações dos

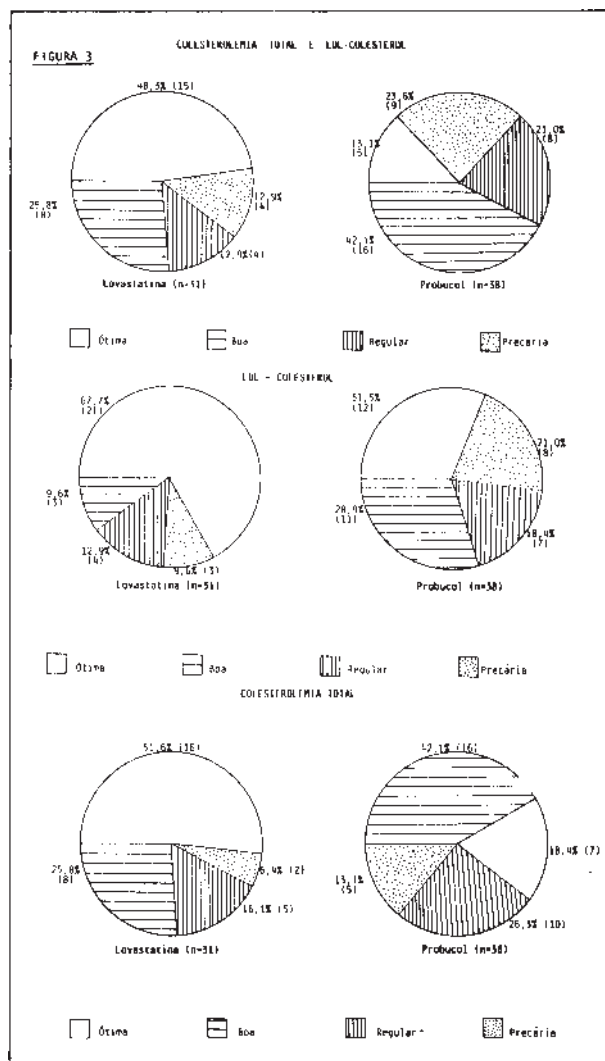


Fig. 3—Frequência de respostas ótimas (30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (10%) para colesterolemia total e LDL-Colesterol, isoladas ou associadas, para as drogas estudadas.

níveis médios de TG ($t = 0,59$). Já par HDL-C houve variação de 1,78% para L e de -8,4% para P (diferença significativa, $t = 3,93$).

Ao término da investigação, as reduções percentuais dos valores de CT, LDL-C, colesterol não HDL, CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C foram significativamente maiores por ação de L ($t = 2,35, 2,84, 1,76, 3,82$ e $3,90$ respectivamente).

Para TG, houve redução de 14,7% e 13,5%, respectivamente para L e P (não significativa, $t = 0,16$). Ocorreu diferença significativa ($t = 2,73$) em relação às variações de HDL-C: elevação de 6,8% para L e redução de 6,9% para P.

A frequência de indivíduos em valores de CT/HDL-C > 5,0, de LDL-C/HDL-C > 3,5 e de ambos nos dois grupos, antes e ao término da investigação, está indicada na tabela IV.

Houve redução significativa dessas

TABELA III—Variações percentuais no perfil lipídico após 5ª (TRAT-5/ PRé) e 12ª (TRAT- 12/PRé) semanas do uso de lovastatina e probucol.

Variáveis	Lovastatina		Probucol	
	TRAT-S/PRé	TRAT-12/PRé	TRAT-S/PRé	TRAT-12/PRé
Colesterolemia Total (mg/dl)	— 26.6	— 27.9	— 15.9	—21.7
HDL-Colesterol (mg/dl)	1.7	6.8	— 8.4	—6.9
Colesterol não HDL (mg/dl)	— 29.0	— 32.2	— 17.5	—24.5
LDL-Colesterol (mg/dl)	— 25.8	— 34.1	— 14.5	—23.8
CT/LDL-C	— 28.9	— 30.9	— 5.4	—11.3
LDL-C/HDL-C	— 32.9	— 36.5	— 5.1	—13.4

TABELA IV—Frequência de indivíduos com valores das relações CT/HDL-C > 5° e LDL-C/HDL C > 3.5, isolados ou associados, no início (PRé) e no final do tratamento (TRAT-12) com as drogas estudadas.

Relações	Lovastatina				Probucol			
	PRé		TRAT-12		PRé		TRAT-12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CT/HDL-C > 5.0	29	93.5	12	38.7	36	94.7	30	78.9
LDL-C/HDL-C > 3.5	27	87.1	11	35.4	35	92.1	30	78.9
CT/HDL-C > 5.0 e LDL-C/HDL-C > 3.5	27	87.1	10	32.2	35	92.1	29	76.3

frequências no grupo de pacientes tratados com L ($X^2= 18,43$, 15,30 e 17,16 respectivamente para CT/HDL-C > 5,0, LDL-C/HDL-C > 3,5 em ambos). Já para o grupo que recebeu P, não ocorreu diferença significativa entre essas frequências ($X^2 = 2,88$ para CT/HDL-C, 1,70 para LDL-C/HDL-C e 2,47 para ambos).

Por ação de L, 17 (54,8%) indivíduos com relação CT/HDL-C > 5,0 passaram a apresentar valores inferiores a 5,0; 16 (51,6%) com valores de LDL-C/HDL-C > 3,5 passaram a valores inferiores a 3,5; 17 (54,8%) com ambos os valores alterados tiveram a sua normalização. Por ação de P, essas frequências foram respectivamente de 15,7%, 13,1% e 15,7% (fig. 2). Essas diferenças da frequência foram estatisticamente significante ($X^2=11,71$, 11,92 e 11,71 respectivamente para CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C e ambos).

Na tabela V e na figura 3 são mostradas e representadas graficamente as frequências de respostas ótimas, boas, regulares e precárias, para as variáveis CT e LDL-C, isoladas ou associadas para L e P.

A frequência de resposta ótima foi significativamente maior no grupo L, tanto para CT, como LDL-C ou ambos ($X^2=8,52$, 9,51 e 10,32 respectivamente). Já as frequências de respostas regulares e más foram mais elevadas no grupo que recebeu P.

Não ocorreram diferenças significativas para nenhuma das variáveis estudadas, tanto para L como para P e nem diferença entre L e P.

Por ação de L e P, não ocorreram diferenças significativas entre os diferentes períodos de investigação, quer para a pressão arterial sistólica ($F=0,85$ e 0,84), para a pressão arterial diastólica ($F=1,27$ e 1,30), pulso braquial ($F=0,88$ e 0,69) e peso corpóreo ($F=0,56$ e 0,94). O teste t para dados não pareados também não mostrou, em cada período, diferenças entre L e P em relação às médias dessas variáveis.

Não houve diferença entre a presença de xantomas, xantelasma e arco córneo antes do tratamento entre os grupos L e P: no grupo L, havia 2 pacientes com xantelasma e 1 com arco córneo e no grupo P, 2 pacientes com xantelasma. Após a administração de P, houve diminuição da consistência dos xantelasmas.

Em PLAC, no grupo L, havia 4 pacientes com opacidade nuclear, 2 com opacidade subcapsular posterior e 1 com opacidade subcapsular anterior; no grupo P, havia 7 com opacidade nuclear, 13 com opacidade subcapsular posterior e 5 com opacidade subcapsular anterior. Essas frequências não foram alteradas, quer por ação de L, quer por ação de P (tab. VI).

Não houve diferenças ($X^2=0,47$) em relação à frequência de efeitos adversos de L (4 pacientes, 12,9%) e de P (3 indivíduos, 7,8%). Os pacientes que receberam L tiveram manifestações digestivas (náuseas, queimação e empachamento epigástrico, diarréia, sensação de amargo e secura na boca, cefaléia e tontura). Já os que receberam P apresentaram manifes-

TABELA V—Frequência de respostas ótimas, boas, regulares e precárias para a colesterolemia total e LDL-Colesterol isolados ou associados, para as drogas estudadas.

Tipo de Resposta	Colesterolemia Total				LDL-Colesterol				Colesterolemia Total e LDL-Colesterol			
	Lovastatina		Probucol		Lovastatina		Probucol		Lovastatina		Probucol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ótima (≥ 30%)	16	51.6	7	18.4	21	67.7	12	31.5	15	48.3	5	13.1
Boa (20-29%)	8	25.8	16	42.1	3	9.6	11	28.9	8	25.8	16	42.1
Regular (10-19%)	5	16.1	10	26.3	4	12.9	7	18.4	4	12.9	8	21.0
Precária (<10%)	2	6.4	5	13.1	3	9.6	8	21.0	4	12.9	9	23.6

TABELA VI—Frequência de opacidade lenticular antes e depois do tratamento com as drogas estudadas. Resultado do teste de associação (X²)

Opacidade	Lovastatina			Probucol		
	PLAC	TRAT-12	X ²	PLAC	TRAT-12	X ²
Nuclear	4	4	0.11	7	9	0.3
Subcapsular Posterior	2	3	0.52	13	14	0.80
Subcapsular Anterior	1	1	0.02	5	5	¾

PLAC—placebo

tação digestiva (náuseas, dor epigástrica ou abdominal, empachamento epigástrico) e sensação parestésica no braço esquerdo.

Em ambos os grupos essas manifestações foram transitórias e não exigiram interrupção do tratamento.

DISCUSSÃO

A meta primordial do tratamento da hipercolesterolemia é a prevenção, tanto na fase primária como na fase secundária da doença aterosclerótica, em particular das artérias coronárias. Nesse sentido, o objetivo é atingir, com o tratamento, valores sanguíneos da fração LDL-C inferiores a 160 mg/dl ou a 130 mg/dl, respectivamente, na ausência ou na presença de coronariopatia definida e/ou de dois fatores de risco⁹.

Para que esses valores sejam atingidos, recomenda-se iniciar o tratamento com a prescrição da dieta preconizada pela AHA e, não sendo atingidas as taxas desejáveis, associam-se fármacos hipolipemiantes. Esses, além de sua capacidade de redução da CT e dos níveis de LDL-C, devem ser de fácil administração, bem tolerados, provocar poucos efeitos adversos, além de preços acessíveis⁹. Entre essas drogas, destacam-se a L e o P, cuja eficácia na redução das frações lipídicas consideradas aterogênicas já foi demonstrada em vários ensaios terapêuticos internacionais^{9,15-23}.

Nesta investigação, realizada a curto pra-

zo e em 120 diferentes serviços brasileiros, a resposta às referidas drogas em relação a CT, TG e LDL-C foi semelhante: houve redução significativa dos níveis de CT e LDL-C e tendência à redução de TG. Entretanto, as reduções percentuais de CT e LDL-C induzidas por L (respectivamente 27,9 e 34,1%) foram significativamente mais acentuadas que as por P (respectivamente 21,7 e 23,8%)^¾ figura 1^¾ evidenciando a semelhança do descrito na literatura, maior eficácia de L sobre as frações aterogênicas, o que estaria ligado à inibição da síntese endógena do colesterol¹⁵⁻¹⁹. Em relação a TG, embora sem diferenças estatisticamente significativas, tanto L como P levaram a redução dos seus valores inferiores a 15%. Esse comportamento foi semelhante ao encontrado em estudos com L e P não comparativos, realizados por autores nacionais²⁹⁻³⁵.

Chama atenção a maior redução da variável colesterol não HDL, induzida por L tanto em relação aos valores médios como em relação à variação percentual (tab. I, II e III, fig. 1). Considerando que não houve diferenças em relação aos níveis médios de LDL-C e VLDL-C (pois VLDL-C= TG, 5), pode-se inferir que L reduz o colesterol das duas frações conjuntamente. Mas a maior redução em termos percentuais ocorreu com relação à fração LDL-C.

Já para a fração HDL-C, considerada anti-aterogênica, a ação de L e P foi diversa: a L levou à elevação de 6,8% dos seus valores, enquanto que P provocou redução de 6,9%. Esse

comportamento pode ser explicado pelos diferentes mecanismos de ação de L e P: L, inibindo a síntese hepática de VLDL e/ou ativando o seu "clareamento", pode induzir aumento de HDL-C em decorrência da relação inversa entre a concentração de VLDL e HDL-C³⁰; P leva a diminuição de HDL-C por diminuir os valores de suas apoproteínas constituintes (apo AI e AII)^{22,23}.

A diferente ação de L e P sobre a fração HDL-C e a maior eficácia de L para reduzir CT e LDL-C podem ser responsabilizadas pela resposta diversa das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C: a L levou a reduções significativas não só dos valores médios como a maiores variações percentuais, o que não ocorreu com P. Por ação de L, mais de 50% dos indivíduos tiveram os valores das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C diminuídos, ao passo que esse fato somente ocorreu em cerca de 15% dos indivíduos tratados com P (fig. 2). Considerando-se que os valores elevados dessas relações, também conhecidos como índices de risco 1 e 2 de Castelli, são melhores preditivos para o aparecimento de doença coronária³⁶, pode-se inferir que sua diminuição, mais acentuada pela ação de L, poderá levar à frequência menor dessa entidade nosológica.

Considerando-se os critérios qualitativos estabelecidos para a resposta de CT e LDL-C a diferentes fármacos, verificamos que as respostas ótimas foram mais frequentes para L (mais de 75%), ao passo que cerca de 40% dos que tomaram P tiveram resposta regular e precária (tab. V, fig. 3), reafirmando a maior eficácia de L.

Não houve, quer por ação de L quer por ação de P, alterações significativas no exame físico dos pacientes, inclusive em relação ao aparecimento de opacidade lenticular, ressaltando mais uma vez que elas não induzem alterações oftalmológicas. À semelhança de outros autores²⁵, foi observada, por um mesmo participante desta investigação, a diminuição da consistência do xantelasma em pacientes tratados com P. A não observância desta alteração, paralelamente à maior redução de CT e LDL-C por ação de L, pode estar vinculada à subjetividade de cada investigador ou ao fato de L não diminuir o tamanho das partículas de HDL (mais ativas na remoção de colesterol) à semelhança de P²⁵.

Chama a atenção, também a manutenção, dentro dos padrões estabelecidos, dos exames

hematológicos, das variáveis bioquímicas, em particular das enzimas hepáticas, a baixa frequência de efeitos adversos e a tolerância satisfatória para os dois medicamentos estudados.

Os resultados demonstram que, embora L e P levem à diminuição dos níveis das frações aterogênicas, a L leva a reduções percentuais mais acentuadas de CT e LDL-C. Além disso, a L, elevando também os valores da fração antiaterogênica (HDL-C), foi responsável pela redução mais acentuada das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C. Esses resultados permitem inferir que a ação mais eficiente da L pode produzir redução mais acentuada nos níveis de colesterol, levando a melhor controle da hipercolesterolemia primária e provável diminuição na frequência da doença coronária.

AGRADECIMENTO

A Merck Sharp & Dohme pelo fornecimento de lovastatina (Mevacor, MSD).

CENTROS PARTICIPANTES

Aginaldo David de Souza (Universidade Federal da Bahia—Salvador); Alberto de Almeida Las Casas (Cardioclínica—Goiânia); Antonio Alves do Couto (Universidade Federal Fluminense—Rio de Janeiro); Antonio Silveira Sbissa (Universidade Federal de Santa Catarina—Florianópolis); Epotamênides Maria Good God (Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais—Belo Horizonte); Geraldo Medeiros (Universidade de São Paulo—São Paulo); Gilberto Correia Dias (Hospital Felício Rocha—Belo Horizonte); Hélio Germiniani (Universidade Federal do Paraná—Curitiba); Isaac Faerchtein (Clínica Santa Marta—Rio de Janeiro); João Pimenta (Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo—São Paulo); José Antonio Franchini Ramires (Instituto do Coração—São Paulo); José Carlos Nicolau (Instituto de Moléstias Cardiovasculares—São José do Rio Preto); Marcos Fábio Lion (Unidade Cardiológica—São Paulo); Michel Batlouni (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia—São Paulo); Neusa Forti (Instituto do Coração—São Paulo); Paulo José Tucci (Universidade do Estado de São Paulo—Botucatú); Roberto Bassan (Universidade do Estado do Rio de Janeiro—Rio de Janeiro); Roberto Franken (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia—São Paulo); Rubens Nassar Darwich (Prontocor—Belo Horizonte).

REFERÊNCIAS

1. MRFIT Research Group—Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 192; 248: 1465-77.
2. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Trials Results I. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
3. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Trials Results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 194; 251: 365-4.
4. Brensiki JF, Levy RI, Kelsy SF et al—Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 194; 69: 313-24.
5. Blankenhorn D, Nessim S, Johnson R et al—Beneficial effects of combined colestipol—niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 333-40.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K et al—Helsinki Heart Study: primary prevention with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
7. Mann JI—Clinical trials of cholesterol lowering. *Lipid Review*; 1: 25-34.
8. Tikkanen MJ, Pyorala K—Cholesterol reduction and coronary artery disease. An overview of clinical trials up to 1986. *Drugs* 1988; 36 (suppl. 3): 27-31.
9. Report of the Expert Panel. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Int Med* 1988; 144: 1045-57.
10. Olsson AG, Molgaard J—The future of pharmacological therapy for risk factor reduction—Hyperlipidemia. *Drugs* 1988; 36 (suppl. 3): 115-20.
11. European Atherosclerosis Society Study Group. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur H J* 1987; 8: 77-88.
12. European Atherosclerosis Society Study Group. A policy statement of the European Atherosclerosis. *Eur H J* 1988; 9: 571-600.
13. Dereviacki BE, Forti N, Giannini SD—Considerações sobre a validade de utilização de recursos farmacológicos na prevenção primária da doença aterosclerótica. *Rev Bras Med (Cardiologia)* 1988; 7: 101-4.
14. Forti N, Dereviacki BE, Giannini SD—Prevenções secundária da doença aterosclerótica: drogas com ação sobre lípidos e plaquetas. *Rev Bras Med (Cardiologia)*—1988; 7: 113-23.
15. Havel RJ, Hunningkake DB, Illingworth DR et al—Mevinolin in the therapy of familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1985; 73 (suppl 3): 198.
16. The Lovastatin Study Group II. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *JAMA* 1986; 265: 2829.
17. Grundy SM—Experience with lovastatin: studies on mechanism of action. In: Grundy SM, Bearn AG (ed.)—*New Therapeutic Opportunities*. Philadelphia, Hanley xBelfus. Inc., 1987, 67.
18. Tikkanen MS, 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.
19. Walker SF, Shapiro DR—Hydroxymethylglutaryl coenzyme. A reductase inhibitors as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 19F-22F.
20. Leloir S, Dubreil-Quidoz S, Lussier-Cancan S, Huang YS, Davignon J—Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations. Additive effects on plasma cholesterol concentrations with familial type II hyperlipoproteinemia. *Arch Int Med* 1977; 137: 1429-34.
21. Davignon J—Diagnóstico e tratamento das hiperlipidemias primárias. *Arq Bras Cardiol* 1982; 38: 59-68.
22. Bilheimer DW—Lipoprotein fractions and receptors: a role for probucol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 22H-28H.
23. Davignon J—Medical management of hyperlipidemia and the role of probucol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 22H-28H.
24. Steinberg D—Studies on the mechanism of action of probucol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 16H-21H.
25. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino BI—Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 196; 57: 29H-35H.
26. Wahlefeld R, Bergehmeier HV—Methoden der Enzymatischen Analyse. 3 ed., Weinheim, Verlag-Chemie, 1974, 1978.
27. Warnick GR, Albers SS—A comprehensive evaluation of heparin manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1973; 19: 65.
28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS—Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499.
29. Bertolami MC, Sadoyama R, Nakamura Y, Nishihata AN | Resposta dos lípidos e lipoproteínas plasmáticas à administração de lovastatina. *Rev. Bras Med* 1989; 46: 38-44.
30. Nakandakare E, Garcia RG, Carre SM et al—Efeitos da lovastatina na hipercolesterolemia primária. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 291-5.
31. Giannini SD et al—Comparação dos efeitos hipolipemiantes da lovastatina e do bezafibrato em paciente com hipercolesterolemia primária. Estudo multicêntrico brasileiro. *Rev Bras Med* 1990; 47: 177-84.
32. Quintão ECR, Maranhão RC—Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq Bras Cardiol* 1980; 34: 331-9.
33. Giannini SD, Forti N, Zilotto EE—Avaliação da atividade do probucol sobre lípidos sanguíneos. *Arq Bras Cardiol* 1981; 36: 139-42.
34. Bertolami MC, Bertolami V—Efeito do probucol sobre as lipoproteínas de baixa densidade em pacientes resistentes à dietoterapia. *Arq Bras Cardiol* 1982; 38: 483-7.
35. Cunha GP, Cunha CLP—O probucol no tratamento da hipercolesterolemia. *Arq Bras Cardiol* 1981; 37: 63.
36. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM—Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983; 67: 730-4.