

Reduções dos Níveis Sanguíneos das Frações Lipídicas Induzidas por Simvastatina e Bezafibrato. Estudo Multicêntrico Brasileiro

Neusa Forti
São Paulo, SP

Objetivo - Comparar os efeitos da administração de simvastatina e bezafibrato sobre o perfil lipídico sanguíneo para alcançar as proposições do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP) do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos.

Métodos - Cento e vinte e seis hipercolesterolêmicos primários (69 mulheres e 57 homens, de $56,0 \pm 10,0$ anos), após período de seleção e 4 semanas de placebo, foram alocados de modo cego e randomizado, para receber, durante 12 semanas, mantendo a orientação dietética, 200mg 3 vezes ao dia de bezafibrato (GB, n=66) e 10 a 40mg, à noite, de simvastatina (GS, n=60). Em GS, durante o estudo, 28 pacientes foram mantidos com 10mg (GS0); em 14 (GS1), a dose foi aumentada para 20mg e em 18 (GS2) para 40mg. Exames clínicos, determinações de variáveis do perfil lipídico sanguíneo, exames laboratoriais de controle e verificação de efeitos adversos foram realizados em diferentes períodos da investigação.

Resultados - A análise do perfil de médias mostrou diferença de comportamento de GB, GS0, GS1 e GS2 ao longo do tempo para a colesterolemia total (CT), trigliceridemia (TG) e frações LDL-C e VLDL-C. Reduções médias de CT e LDL-C foram mais acentuadas em GS (30,3 e 40,9%) que em GB (18,8 e 24,8%). Em GB ocorreu maior redução de TG (33,7%) e aumento de HDLC (25,9%) que em GS (respectivamente 16,3 e 7,7%). Reduções superiores a 30% (resposta ótima) e entre 20-29% (resposta boa) foram mais frequentes em GS para CT e LDL-C. GB teve maior frequência de respostas boas e ótimas para a redução de TG e elevação de HDLC. Os objetivos do NCEP foram significativamente mais alcançados em GS (75,4%) do que em GB (46,9%). Não ocorreram significativas reações adversas clínicas e/ou laboratoriais em GS e GB.

Conclusão - A simvastatina mostrou-se mais eficaz na redução dos níveis das frações aterogênicas (CT e LDL-C) e permitiu alcançar mais precocemente e em maior número de indivíduos os objetivos propostos pelo NCEP.

Atherogenic Lipid Fraction Plasma Level Reductions Induced by Treatment with Simvastatin and Bezafibrate. Brazilian Multicenter Study

Purpose - To compare the effects of simvastatin and bezafibrate on the lipid profile to attain the objectives proposed by National Cholesterol Education Program (NCEP).

Methods - One hundred twenty six hypercholesterolemic patients (69 females and 57 men, $56,0 \pm 10,0$ years old), after selection and placebo period (4 weeks) were maintained on lipid-lowering diet and were randomly assigned in a double-blind fashion to receive for 12 weeks, bezafibrate (B, 200mg t.i.d. - BG(n=66)) or simvastatin (S, 10-40mg q.p.m. - SG(n=60)). During the study, 28 patients (SG0) received S 10mg; in 14 patients (SG1) dosage was titrated to 20mg and in 18 cases (SG2) to 40mg. Clinical examination, lipid profile and safety determinations, and adverse effects were assessed in different periods of the study.

Results - Mean profile analysis showed different behaviour of BG, SG0, SG1 and SG2 through time for TC, TG, LDL-C and VLDL-C. Mean reductions of TC and LDL-C were more marked in SG (30,3 and 40,9%) than in BG (18,8 and 24,8%). BG showed greater increase of TG (33,7%) and HDL-C (25,9%) than did SG (16,3 and 7,7% respectively). Reduction greater than 30% (optimal responses) and between 20 and 29% (good responses) were more frequent in SG and LDL-C. BG showed greater frequency of good and optimal responses for TG reduction and HDL-C increase. NCEP goals were achieved in 75,4% of SG and 46,9% of BG ($p=0,001$). No clinical or laboratorial adverse experiences were reported in any treatment groups.

Conclusion - Simvastatin was more effective in the reduction of plasma levels of atherogenic lipids (TC and LDL-C) and this treatment allowed earlier achievement of the goals proposed by NCEP in a greater number of patients.

Key-words: primary hypercholesterolemia, simvastatin, bezafibrate.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Neusa Forti

R. Alves Guimarães, 715 - CEP 05410-001- São Paulo, SP

Recebido para publicação em 10/2 93

Aceito em 26/4/93

Palavras-chave: hipercolesterolemia primária, sinvastatina, bezafibrato

Arq Bras Cardiol, volume 60, nº 6, 437-444, 1993

Tendo em vista a diminuição da morbidade e da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), investigadores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), através do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP), estabeleceram os níveis sanguíneos da fração LDL-Colesterol (LDL-C), a serem mantidos, ou seja, LDL-C 130mg/dl na presença de DAC definida e/ou 2 fatores de risco (FR) e LDL-C 160mg/dl na ausência dessas situações¹.

Esses níveis podem ser atingidos através de medidas higieno-dietéticas, pela administração de medicamentos ou por procedimentos alternativos (aféreses, anastomose ileal parcial, etc.)¹⁻⁴. Entre os fármacos, destacam-se a sinvastatina (S-Zocor-Sinvastatina, MSD) e o bezafibrato (B), com mecanismos de ação diferentes. A S, 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 triglicérides (TG) e eleva os valores de HDL-C⁵⁻¹⁶. Por sua vez, o bezafibrato diminui a síntese hepática de VLDL, aumenta a atividade da lipase lipoprotéica, a captação de LDL e os níveis de HDL¹⁵⁻²⁰.

Nesta investigação, para alcançar os objetivos propostos pelo NCEP para a redução dos níveis de frações aterogênicas¹, foram comparados os efeitos sobre o perfil lipídico sanguíneo e as reações adversas decorrentes da administração de S e B em pacientes com hipercolesterolemia primária.

Métodos

Participaram da investigação médicos de diferentes serviços brasileiros, que acompanharam 126 hipercolesterolêmicos primários. Destes, 69 eram mulheres e 57 homens, com média de idade de 56,0±10,0 anos; 115 eram brancos, 7 pardos e 4 amarelos; 69 tinham DAC definida e/ou 2 FR e 57 não. Ao exame físico, 2 apresentavam arco córneo bilateral, 3 tinham xantelasma e em um havia xantoma do tendão de Aquiles e arco córneo.

Após um mínimo de seis semanas de manutenção de dieta, correspondente à fase I, proposta pela American Heart Association (AHA), esses pacientes apresentavam colesterolemia total (CT) >240mg/dl com LDL-C >190mg/dl e ausência de DAC definida e/ou FR ou LDL-C >160mg/dl e presença de DAC definida e/ou 2 FR. Não apresentavam nenhuma das seguintes condições: idade inferior a

18 ou superior a 70 anos, TG superior a 500mg/dl ou hiperlipidemias dos tipos I, IV ou V; alcoolismo; hipercolesterolemia secundária; alteração dos testes de função hepática (20% acima dos valores normais) ou história recente de hepatite, história ou sintomas de obstrução das vias biliares, angina instável; síndrome intermediária, infarto do miocárdio ou cirurgia de revascularização nos últimos 3 meses; extra-sístolia ventricular, com fenômenos R sobre T; mulheres gestantes ou em idade fértil (a menos que apresentassem 3 a 5 anos de experiência bem sucedida com todos contraceptivos aprovados); glicemia de jejum >140mg/dl; concomitância de qualquer condição ou terapia que pudessem confundir os resultados do estudo; tratamento concomitante com qualquer outra droga hipolipemiante ou drogas imunossupressoras; hipersensibilidade aos derivados do ácido fibrico ou às estatinas.

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 e suspensas eventuais medicações que pudessem alterar os resultados. Nesse período permitiu-se, quando necessário, a manutenção de diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e hormônios esteróides (mulheres pós-menopausa), desde que não estivessem previstas alterações nas dosagens ou a suspensão do tratamento; b) período placebo (PLAC), realizado durante quatro semanas, em que os pacientes recebiam um comprimido de placebo de sinvastatinano jantar e um comprimido, três vezes ao dia, de placebo bezafibrato. Ao final deste período, somente foram mantidos aqueles que continuavam apresentando os critérios de inclusão; c) período de tratamento ativo (TRAT), no qual os pacientes foram alocados, de modo cego e randomizado, para receber, mantendo a orientação dietética, 200mg 3 vezes ao dia de B (grupo GB (n=66)) ou 1040mg de S (grupo GS). A duração do TRAT foi de 12 semanas, sendo que, no final da 4ª semana, se os níveis de LDL-C se mantivessem acima de 130mg/dl ou de 160mg/dl, respectivamente na presença ou na ausência de DAC definida e/ou 2 FR, a dose de S deveria passar para 20mg à noite. Este procedimento foi repetido ao final da 8ª semana, dobrando-se a dose de S, se necessário. Assim, em GS (n=60), no decorrer do estudo, 28 pacientes foram mantidos com 10mg (grupo GSO); em 14 (grupo GSI), a dose foi aumentada para 20mg na 4ª ou na 8ª semana e em 18 (grupo GS2), a dose passou para 20mg da 4ª à 8ª semana e 40mg a partir da 8ª semana. Para os pacientes do grupo GB (n=66), a dose permaneceu inalterada durante todo o en-

saio.

O exame clínico dos pacientes foi realizado no início e no fim de PLAC, na 4ª, 8ª e 12ª semanas de TRAT; eventuais efeitos adversos clínicos ou laboratoriais foram anotados na 2ª semana e ao término de PLAC e na 4ª, 8ª e 12ª semanas de TRAT. As variáveis lipídicas foram determinadas em SEL, no início, na 2ª semana e ao final de PLAC, na 4ª, 8ª e 12ª semanas de TRAT: 1) CT e TG por métodos enzimáticos²¹; 2) HDL-C por método de precipitação²²; 3) VLDL-C pela relação TG/5; LDL-C pela fórmula de Friedewald (LDL-C = CT - VLDL-C - HDL-C, desde que TG <400mg/dl)²³, relações CT HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Na 2ª semana e ao término de PLAC, na 4ª 8ª e 12ª semanas de TRAT, foram realizados exames laboratoriais de controle hematológico, dosagem sanguínea de glicose, creatinina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e creatinofosfoquinase (CPK). Informações sobre objetivos e desenrolar da investigação foram dadas aos participantes que assinavam a autorização (de acordo com a Declaração de Helsinki) durante os períodos SEL ou no início de PLAC. O protocolo para o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética de cada serviço. Os valores obtidos em SEL foram utilizados somente para a primeira seleção. Consideramos, como valor inicial (PRÉ) para cada variável lipídica, a média das determinações realizadas em PLAC.

Foram determinados, tanto para os pacientes de GS como para os de GB: 1) a média e o desvio-padrão de cada variável obtidos em PRÉ, na 4ª, 8ª e 12ª semanas de TRAT (TRAT 4, TRAT 8 e TRAT 12); 2) a variação percentual (D%) de cada variável, entre os valores de TRAT 4, 8 e 12 e PRÉ; 3) considerando essa variação, a freqüência de reduções de CT e LDL-C consideradas ótimas (>30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (<10%) e elevação de HDL-C também considerada quando ótimas (>30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (<10%); 4) a freqüência de pacientes que atingiram os objetivos propostos pelo NCEP. Para o exame hematológico, glicemia, creatinina, bilirrubina e fosfatase alcalina, foi considerado que houve alterações quando seus valores estivessem 20% acima ou abaixo dos valores de referência; para TGO e TGP, quando ultrapassassem duas vezes o valor inicial e para CPK, quando ultrapassassem dez vezes o valor inicial.

Foram calculados a média e o desvio-padrão da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD em mmHg), da freqüência cardíaca (FC, bpm), do peso corpóreo (kg) medidos em PRÉ, TRAT 4, 8 e 12. Foi também verificada a freqüência de xantomas, xantelasma e arco córneo antes da administração das drogas e as eventuais modificações por elas induzidas.

No estudo estatístico, adotando-se como nível de significância 0,05, foram utilizados: 1) análise de perfil de médias (análise de dados longitudinais) para verificar o comportamento das médias das variáveis do perfil lipídico,

pressão arterial e peso corpóreo, em cada grupo e ao longo do tempo; 2) análise de variância, com posterior aplicação do teste de Tukey, para verificar eventuais diferenças entre os grupos (GB, GSO, GSI e GS2), considerando as médias das modificações das variáveis do perfil lipídico; 3) teste t para dados não-pareados para verificar possíveis diferenças entre GB e GS, considerando média das modificações das variáveis do perfil lipídico; 4) teste de associação (X²) para verificar prováveis diferenças entre GS e GB em relação às proporções das respostas, objetivos propostos e reações adversas.

Resultados

As médias e os desvios-padrão das variáveis do perfil lipídico antes (PRÉ), durante (TRAT 4 e TRAT 8) e ao término (TRAT 12) do tratamento com B e S estão expostos nas tabelas I, II, III e IV.

O comportamento dessas médias pode ser visibilizado nas figuras 1 a 3. A análise do perfil de médias mostrou diferença de comportamento de GB, GSO, GSI e GS2 ao longo do tempo somente para CT, TG, VLDL-C e LDL-C. Para CT, as médias do PRÉ foram maiores que as de TRAT 4 e de TRAT 12 (p=0,001) em todos os grupos estudados; não ocorreram diferenças entre as médias de TRAT 4 e TRAT 8 e entre TRAT 8 e TRAT 12 em GB, GSO e GSI, mas em GS2 as de TRAT 8 foram mais baixas que as de TRAT 4 (p=0,016) e mais altas que as de TRAT 12 (p=0,0001). Para LDL-C, as médias de PRÉ foram maiores que as de TRAT 4 e TRAT 12 (p=0,0001) em todos os grupos; não ocorreram diferenças entre as de TRAT 4 e TRAT 8 em todos os grupos; as de TRAT 8 foram menores que as de TRAT 12 somente em GS2 (p=0,0007). Em relação a TG e VLDL-C, as médias de TRAT 4 e TRAT 12 foram significativamente menores para PRÉ em todos os grupos (p=0,0001); as de TRAT 8 foram menores que as de TRAT 4 em GB (p=0,004); não ocorreram diferenças entre as de TRAT 8 e TRAT 12 em nenhum grupo. Para a fração HDL-C, em todos os grupos, houve elevação significativa das médias em TRAT 4 e 12 em relação a PRÉ (p=0,0158 e p=0,0077, respectivamente). Para a relação CT/

Tabela I - Média (X) e desvio-padrão (SX) das variáveis lipídicas antes (PRÉ) e nas 4ª, 8ª e 12ª semanas (TRAT 4, TRAT 8 e TRAT 12) da administração de bezafibrato (grupo GB, n=66)

Variáveis Lipídicas (mg/dl)	PRÉ X±SX	TRAT 4 X±SX	TRAT 8 X±SX	TRAT 12 X±SX
Colesterolemia total	281,6±28,5	235,2±35,2	232,2±41,4	227,7±38,0
Trigliceridemia	198,7±78,1	134,6±69,2	120,1±59,0	123,0±50,1
HDL-colesterol	44,3±12,0	51,8±14,0	51,9±14,9	54,5±16,4
VLDL-colesterol	8,8±13,9	26,1±12,4	23,2±10,0	24,1±9,4
LDL-colesterol	197,3±25,9	155,2±33,7	155,3±41,2	148,1±37,8
CT/HDL-C	6,8±1,9	4,9±2,0	4,9±1,9	4,5±1,7
LDL-C/HDL-C	4,7±1,5	3,3±1,7	3,3±1,6	3,0±1,4

Tabela II - Média (X) e desvio-padrão (SX) das variáveis lipídicas antes (PRÉ) e nas 4ª, 8ª e 12ª semanas (TRAT 4, TRAT 8 e TRAT 12) de administração de 10mg de sinvastatina (grupo GS0, n= 28)				
Variáveis Lipídicas (mg/dl)	PRÉ X±SX	TRAT4 X±SX	TRAT8 X±SX	TRAT12 X±SX
Colesterolemia total	276,5±28,8	193,8±21,1	200,3±19,6	194,9±21,5
Trigliceridemia	186,4±67,8	138,8±46,9	135,2±44,0	149,5±45,0
HDL-colesterol	51,3±17,5	52,1±18,6	53,1±16,7	51,3±16,8
VLDL-colesterol	36,4±11,4	27,7±9,2	27,0±8,8	29,9±9,0
LDL-colesterol	188,1±24,9	112,2±25,3	118,2±20,9	111,4±21,1
CT-HDL-C	5,7±1,3	4,0±1,2	4,0±0,9	4,1±1,3
LDL-C/HDL-C	3,9±1,4	2,4±1,0	2,4±0,8	2,4±0,9

Tabela III - Média (X) e desvio-padrão (SX) das variáveis lipídicas antes (PRÉ) e após a administração de 10 mg (TRAT 4), ou de 20mg (TRAT 8 ou TRAT 12) de sinvastatina (grupo GS1, n=12)				
Variáveis Lipídicas (mg/dl)	PRÉ X±SX	TRAT4 X±SX	TRAT8 X±SX	TRAT12 X±SX
Colesterolemia total	313,9±30,9	234,5±30,2	217,9±25,7	209,5±29,6
Trigliceridemia	214,9±78,1	198,7±81,3	200,3±102,5	200,4±96,1
HDL-colesterol	39,5±5,7	40,2±9,1	42,0±6,5	41,5±8,2
VLDL-colesterol	42,9±15,6	39,7±16,2	40,7±20,5	40,0±19,3
LDL-colesterol	230,9±34,4	154,5±32,7	135,2±22,8	127,9±27,3
CT-HDL-C	8,0±1,4	6,1±1,7	5,3±1,3	5,2±1,1
LDL-C/HDL-C	5,9±1,1	4,0±1,3	3,3±0,8	3,2±0,9

Tabela IV - Média (X) e desvio-padrão (SX) das variáveis lipídicas antes (PRÉ) e após a administração de 10 mg (TRAT 4), de 20mg (TRAT 8) e de 40mg (TRAT 12) de sinvastatina (grupo GS2, n= 18)				
Variáveis Lipídicas (mg/dl)	PRÉ X±SX	TRAT4 X±SX	TRAT8 X±SX	TRAT12 X±SX
Colesterolemia total	313,3±39,1	262,5±40,8	240,1±22,9	214,5±23,7
Trigliceridemia	180,8±67,8	154,3±50,1	138,9±57,1	130,5±74,2
HDL-colesterol	45,7±12,3	50,2±15,5	49,1±14,7	51,2±15,2
VLDL-colesterol	36,1±13,5	30,8±10,0	27,7±11,4	26,1±11,4
LDL-colesterol	231,4±46,2	181,4±48,6	163,2±27,1	137,1±31,3
CT-HDL-C	7,3±2,0	5,7±2,0	5,2±1,6	4,5±1,4
LDL-C/HDL-C	5,4±1,8	4,0±1,9	3,6±1,4	2,9±1,3

HDL-C, em todos os grupos, as médias de TRAT 4 e 12 foram inferiores às de PRÉ ($p=0,0001$) e as de TRAT 12 foram inferiores às de TRAT 8 ($p=0,0082$); não houve diferenças entre as médias de TRAT 4 e TRAT 8 ($p=0,05$). O comportamento da relação LDL-C/ HDL-C foi semelhante ao da relação CT/HDL-C.

As médias e os desvios-padrão das variações percentuais das diversas variáveis do perfil lipídico antes (PRÉ) e ao término (TRAT 12) da administração de B ou de S podem ser vistas na tabela V. A análise de variância mostrou haver diferença para CT e LDL-C ($p=0,0001$), TG ($p=0,0004$), HDL-C ($p=0,0011$) e VLDL-C ($p=0,0008$); não ocorreram diferenças para CT/ HDL-C ($p=0,4607$) e LDL-C/HDL-C ($p=0,5680$). A aplicação do teste de Tukey evidenciou: 1) para CT e LDL-C, a redução induzida por B foi significativamente inferior às provocadas por S, quer em GS0, quer em GS1, quer em GS2; não houve diferença entre as reduções dos GS0, GS1 e GS2; 2) para TG e VLDL-C, a redução induzida por B foi significativamente mais acentuada em relação às provocadas por S em GS1

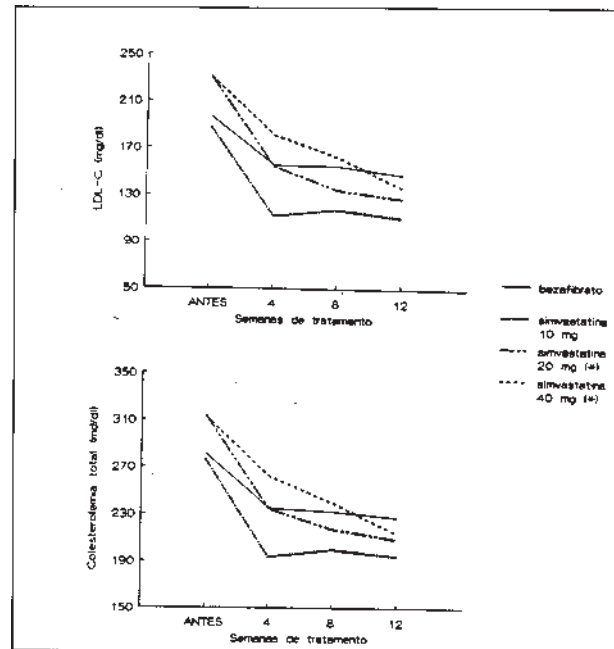


Fig. 1 - Comportamento das médias da colesterolemia total e da fração LDL-C (mg/dl) antes e após 4, 8 e 12 semanas de tratamento ativo.

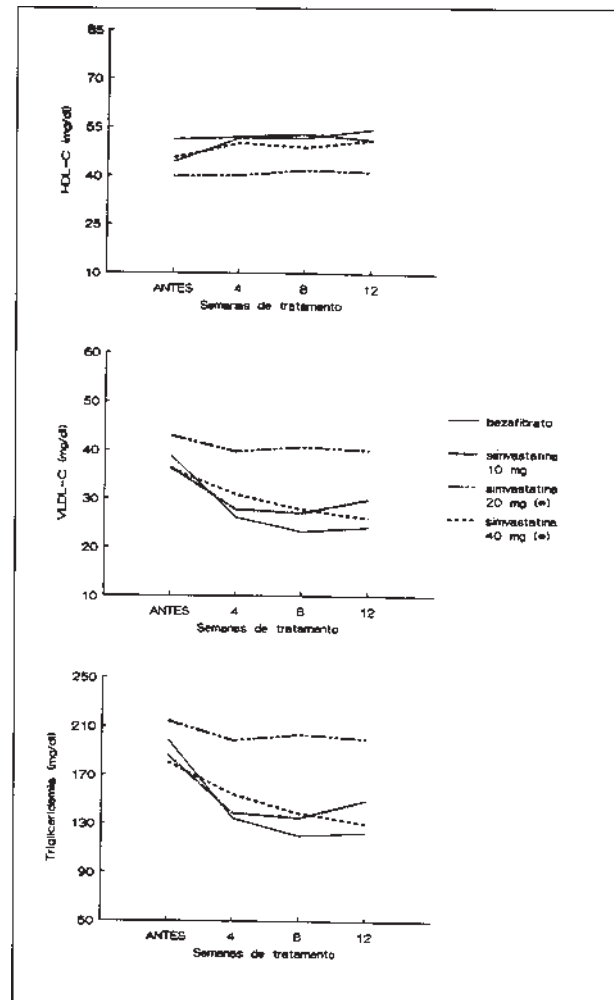


Fig. 2 - Comportamento das médias da trigliceridemia e das frações VLDL-C e HDL-C (mg/dl) antes e após 4, 8 e 12 semanas de tratamento ativo.

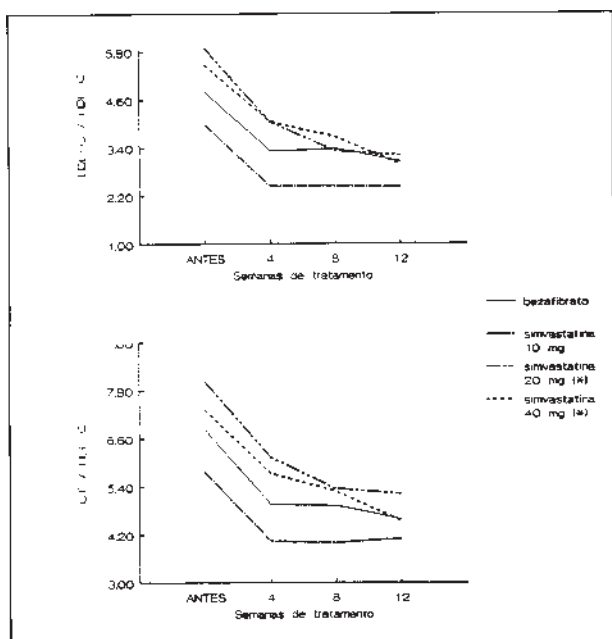


Fig. 3 - Comportamento das médias das relações CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C antes e após 4, 8 e 12 semanas de tratamento ativo.

e GSO; também não ocorreram diferenças entre GS1, GS0 e GS2; 3) para HDL-C, houve elevação significativa induzida por B somente em relação a GS0. Não ocorreram diferenças entre as elevações provocadas por S.

Se considerarmos somente os grupos GB e GS (reunião de GS0, GS1 e GS2), as médias das reduções de CT e LDL-C foram significativamente mais acentuadas em GS (30,3±9,2% e 40,9±11,1%) que em GB (18,8±13,0% e 24,8±17,5%), p=0,0001. Em GB ocorreram maiores reduções de TG (33,7±26,7%), de VLDL-C (33,5±26,9%) e elevações de HDL-C (25,9±26,8%) que em GS (respectivamente 16,3±27,8%, 17,2±25,9% e 7,7±23,5%): p=0,006 para TG, p=0,001 para VLDL-C e p=0,0001 para HDL-C. Não houve diferenças significativas entre GB e GS para as variações de CT/HDL-C (32,0±21,2 e 30,9±25,5% respectivamente) e de LDL-C e HDL-C (36,2±26,0 e 40,5±27,6 % respectivamente).

Esses resultados podem ser visibilizados na figura 4.

Na tabela VI e figuras 5 e 6 são mostradas e representadas graficamente as freqüências de respostas ótimas, boas, regulares e precárias para as variáveis CT, TG, LDL-C e HDL-C. Reduções ótimas e boas foram significativamente mais freqüentes em GS para CT e LDL-C (X²=32,3 e 30,8, p=0,0001 e 0,001 respectivamente). GB teve significativamente maior freqüência de respostas ótimas e boas para a redução de TG (X² = 15,4, p=0,001) e elevação de HDL-C (X²=13,0, p=0,004).

Em GB, 31 pacientes (46,9%) alcançaram os objetivos propostos pelo NCEP em GS esses objetivos foram alcançados em 43 (75,4%) - tabela VII; a diferença entre essas freqüências foi significativa (X²=10,34, p=0,001). Em relação às variáveis pressão arterial, freqüência cardíaca e peso corpóreo, a análise de perfil não mostrou diferença de comportamento entre os grupos: ocorreu redução muito discreta de PAS e PAD ao término do tratamento e o peso corpóreo e a freqüência cardíaca não se alteraram.

Não houve diferenças significativas em relação ao desencadeamento de efeitos adversos em GB e em GS. Considerando a elevação de 2 vezes o valor inicial para TGO e TGP, somente no grupo B elas surgiram respectivamente em 4 e 2 pacientes. Não ocorreu aumento de CPK em 10 vezes o valor inicial em nenhum paciente. Entre os que receberam S, 1 teve dor epigástrica discreta e um outro, cetaléia, náuseas, pirose e sensação de fraqueza. Entre os que utilizaram B, em 3 houve diminuição do número de glóbulos brancos para o limite inferior, 1 apresentou eosinofilia, outro monocitose; 1 teve dor epigástrica intensa e persistente até a 12ª semana e outro teve palpitação. Em ambos os grupos essas manifestações foram transitórias.

Tabela V - Média e desvios-padrão das variações percentuais das diversas variáveis do perfil lipídico antes (PRÉ) e após 12 semanas (TRAT 12) da administração de bezafibrato (grupo GB) e de 10-40mg de sinvastatina (GS0, GS1 e GS2)

Variáveis Lipídicas (mg/dl)	GB	GS0	GS1	GS2
Colesterolemia total	-18,8±13,0	-28,9±9,5	-33,2±6,7	-30,6±10,3
Trigliceridemia	-33,7±26,7	-12,1±28,3	-6,8±31,4	-29,1±20,2
HDL-colesterol	25,9±26,8	5,2±25,1	5,4±22,6	13,6±21,6
VLDL-colesterol	-33,5±26,9	-13,9±24,6	-6,8±31,4	-29,1±20,2
LDL-colesterol	-24,8±17,5	-40,0±10,8	-44,4±10,4	-39,8±12,1
CT-HDL-C	-32,0±21,2	-25,9±32,1	-34,4±12,7	-36,3±18,7
LDL-C/HDL-C	-36,2±26,0	-36,3±34,4	-44,5±16,2	-44,1±21,9

Tabela VI - freqüência dos diferentes tipos de resposta em relação à redução de colesterolemia total, trigliceridemia e da fração LDL-C e à elevação da fração HDL-C, induzidas pela administração de bezafibrato (GB) e da sinvastatina (GS)

	Colesterol total				Trigliceridemia				LDL-Colesterol				HDL-Colesterol			
	GB		GS		GB		GS		GB		GS		GB		GS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Precária	15	22,7	1	1,7	9	13,6	22	37,9	11	16,9	-	-	16	24,2	28	48,2
Regular	21	31,8	3	5,1	6	9,0	11	18,9	13	20,0	1	1,7	14	21,2	12	20,6
Boa	18	27,2	30	51,7	11	16,6	6	10,3	16	24,6	8	14,0	11	16,6	11	18,9
Ótima	12	18,1	24	41,3	40	60,6	19	32,7	25	38,4	48	84,2	25	37,8	7	12,0

rias e não exigiram interrupção do tratamento. Xantomas, xantelasmas e arco córneo não se alteraram quer por ação de B, quer por ação de S.

Discussão

A diminuição dos valores sanguíneos das frações lipídicas aterogênicas (CT e LDL-C) vem sendo responsabilizada pela menor mortalidade e menor frequência de eventos clínicos sugestivos de DAC e até pela modificação da evolução natural das lesões, isto é, pela estabilização e regressão de placas fibrosas. Esta diminuição vem sendo obtida através de modificações do estilo de vida, do uso de medicamentos e de procedimentos cirúrgicos²⁴⁻²⁹.

Quando modificações do estilo de vida se mostram ineficazes para diminuir as taxas de CT e LDL-C, justifica-se o emprego de fármacos que, além de efeito superior à dieta, provoquem o menor número de reações adversas, sejam de fácil administração, baixo custo, considerando-se que devem ser mantidos indefinidamente. Tanto a sinvastatina como o bezafibrato, drogas utilizadas nesta investigação, satisfazem esses pré-requisitos: além de reduzir os níveis de LDL-C satisfatoriamente, apresentam boa tolerância, com efeitos colaterais irrelevantes, boa adesão ao uso e manutenção dentro dos padrões

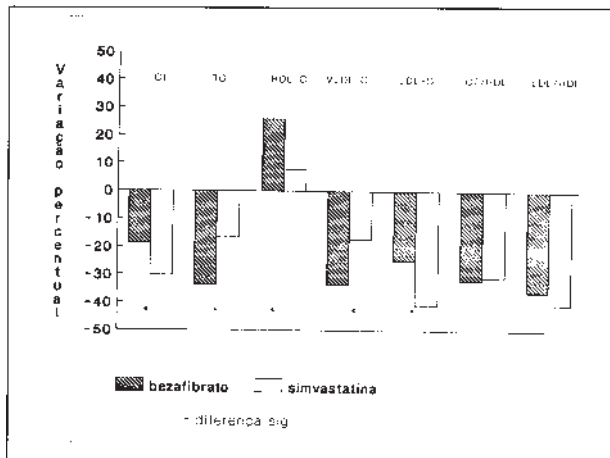


Fig. 4 - Variação percentual entre as médias das variáveis lipídicas antes e ao final de 12 semanas de tratamento ativo.

Grupos	Objetivo Alcançado			Sim	
	n	%	n	%	
B (bezafibrato)	35	53,0	31	46,9	
S (sinvastatina)	14	24,5	43	75,4	

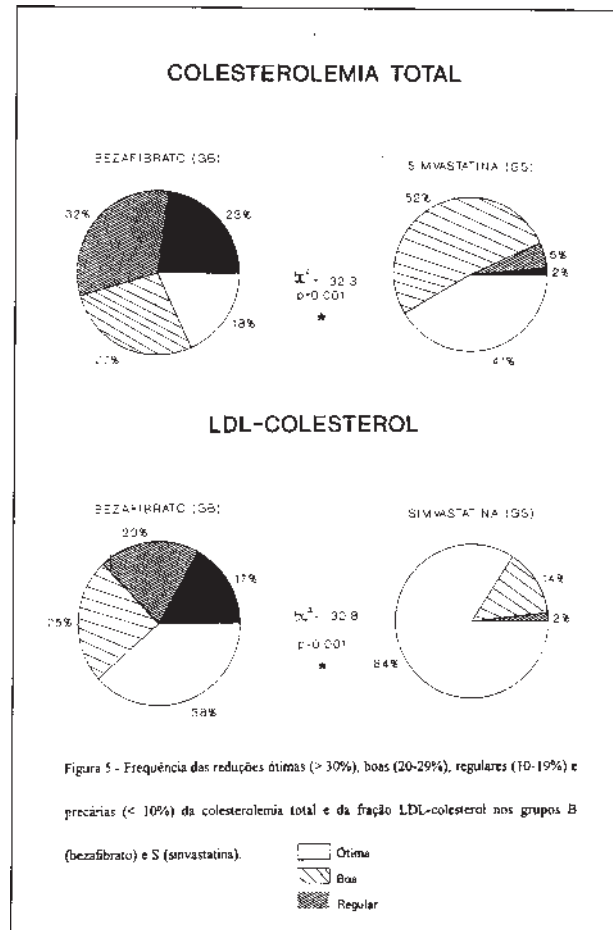


Figura 5 - Frequência das reduções ótimas (> 30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (< 10%) da colesterolemia total e da fração LDL-colesterol nos grupos B (bezafibrato) e S (sinvastatina).

Fig. 5 - Frequência das reduções ótimas (> 30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (< 10%) da colesterolemia total e da fração LDL-colesterol nos grupos B (bezafibrato) e S (sinvastatina). * significativo.

estabelecidos das variáveis hematológicas e bioquímicas (particularmente das enzimas hepáticas e CPK). Entretanto S e B, neste ensaio de curta duração (12 semanas), provocaram respostas das frações lipídicas de intensidade diferentes e de comportamento ao longo do tempo.

Considerando-se as frações CT e LDL-C, S provocou reduções mais acentuadas e em tempo mais curto que B. Indivíduos que se mantiveram com 10mg de S durante as 12 semanas de investigação (GSO), apresentaram em PRÉ valores semelhantes aos de GB, mas após 4 semanas de tratamento, seus níveis médios diminuíram mais acentuadamente, mantendo a resposta até o final. Já os que necessitaram de 20 a 40mg (GS1 e GS2) foram aqueles que, em PRÉ, apresentaram valores mais elevados que os de GSO e GB, atingindo, porém, valores inferiores aos de GB na 12ª semana (fig. 1). No GS, ao término do ensaio (fig. 4), ocorreram reduções médias mais acentuadas de CT (30,3%), LDL-C (40,9%); em GB, essas reduções foram respectivamente, de 18,8% e 24,8%. Se considerarmos os critérios qualitativos adotados para a resposta, verifica-se que, em GS, ocorreu maior frequência de respostas ótimas e boas em relação a CT (93%) e LDL-C (98,2%), isto é, a quase totalidade de indivíduos que receberam S teve redução mais acentuada dos valores das frações aterogênicas (tab. VI,

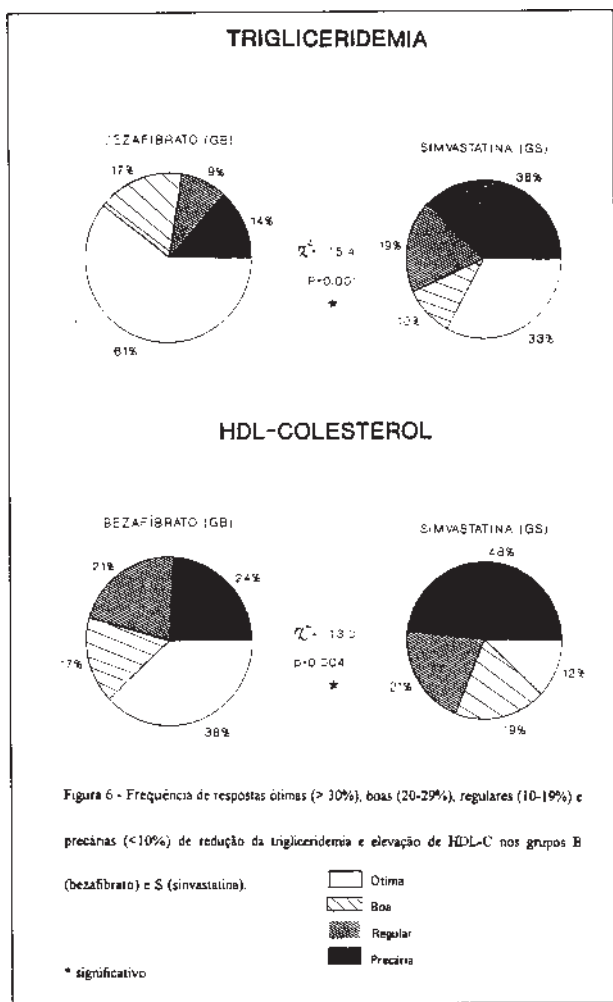


Fig. 6 - Frequência de respostas ótimas (> 30%), boas (20-29%), regulares (10-19%) e precárias (< 10%) de redução da trigliceridemia e elevação de HDL-C nos grupos B (bezafibrato) e S (sinvastatina). * significativo.

fig. 5). S mostrou-se, portanto, mais eficaz na redução das frações aterogênicas, fato que estaria na dependência direta do seu modo de ação: inibição da síntese endógena de colesterol e ativação dos receptores celulares, possibilitando diminuição progressiva de LDL-circulantes^{5,16,30}. B teve uma resposta mais limitada ao longo do tempo, porque sua ação se faz fundamentalmente sobre a síntese e catabolismo de VLDL, ação que tem menor reflexo no nível de LDL^{15-20,30}.

Considerando-se TG e VLDL-C, frações lipídicas de discutível importância na aterogênese³¹⁻³³, por ação de B houve médias de reduções mais acentuadas: 33,7 e 33,5%; S as reduziu em 16,3 e 17,2% (fig. 4). Respostas boas e ótimas foram encontradas, para essas frações, em GB (77,2%) - tabela VI, figura 6.

Tanto os pacientes que receberam S como aqueles que receberam B apresentaram elevação dos valores de fração lipídica considerada anti-aterogênica (HDL-C)^{31,32}; entretanto, essa elevação foi mais acentuada em GB (25,9% - (fig. 4). Essas diferenças podem explicar que S e B tenham provocado reduções semelhantes da relação

CT/HDL-C, consideradas por Castelli e col³⁴ melhores preditivos para o aparecimento de DAC. É interessante notar que, embora a ação de B sobre TG e HDL-C seja mais intensa, S também as apresentou e esta ação estaria vinculada à inibição da síntese hepática de VLDL ou ativação do seu clareamento. Lembrando que a elevação de TG e diminuição de HDL têm mais importância na presença de DAC^{32,33}, fica evidente a necessidade do emprego de fármacos, nesta situação, que, além de diminuir acentuadamente CT e LDL-C, provoquem também redução de TC e aumento de HDL-C.

O NCEP estabeleceu os níveis sanguíneos da fração LDL-C que devem ser alcançados no tratamento das hiperlipidemias visando a prevenção de DAC: <130mg/dl na presença de DAC definida e/ou 2 FR, e <160mg/dl na sua ausência¹. E esses níveis foram alcançados por 75,4% dos indivíduos que receberam S e por 46,9% daqueles que utilizaram B.

Em recente publicação, LaRosa e Cleeman³⁵ admitem que, em pacientes com DAC, as taxas sanguíneas de LDL-C devem ser reduzidas para valores inferiores a 100 mg/dl, devendo-se ter também em mente a necessidade de reduzir TG para valores inferiores a 250mg/dl e elevar HDL-C para níveis superiores a 35mg/dl. Desse modo, é possível obter uma menor progressão e maior regressão de lesões já estabelecidas diminuindo a recorrência de eventos coronarianos. Em nosso estudo, considerando os portadores de DAC definida, níveis de LDL-C <100mg/dl foram alcançados por 18,1% daqueles que receberam S e 8,1% dos que receberam B.

Concluímos que a S se mostrou mais eficaz na redução dos níveis sanguíneos das frações aterogênicas (CT e LDL-C) e permitiu alcançar mais precocemente e em maior número de indivíduos os objetivos propostos pelo NCEP. Estas conclusões permitem inferir que, com o uso a longo prazo de S em indivíduos com hipercolesterolemia primária, pode decorrer menor prevalência de eventos coronarianos primários ou recorrentes e menor mortalidade por DAC.

Agradecimentos

Ao Prof Dr Joaquim Prado e à Dra Sandra Baliciro Abrahão pelo auxílio durante a realização do estudo. Às Sras Creusa Dal Bó e Julia Fukushima pela realização da análise estatística. À Merck Sharp & Dohme - Brasil - pelo suporte material que possibilitou a realização do estudo.

Participantes do Estudo

Dikran Armaganijan (SP), Emílio A. Francischetti (RJ), Eulógio Martinez (SP), Francisco Alfredo Bandeira Faria (PE), Geraldo A. Medeiros Neto (SP), Gilson S. Feitosa (BA), José Antonio F. Ramires (SP), José Ernesto

dos Santos (SP), Luiz Antonio Bittencourt (SP), Luiz Antonio Machado Cesar (SP), Luiz Migueta (PR), Marcelo Bertolami (SP), Michel Batlouni (SP), Paulo Afonso Ribeiro Jorge (SP), Paulo Cesar Veiga Jardim (GO), Paulo José Ferreira Tucci (SP), Pedro Henrique Correa (SP), Tania Leme Rocha Martinez (SP)

Referências

- Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Inter Med*, 1988; 148: 36-69.
- Dereviacki BE, Forti N, Giannini SD - Considerações sobre a validade da utilização de recursos farmacológicos na prevenção primária da doença aterosclerótica. *Rev Bras Med (Cardiologia)*, 1988; 7: 101-4.
- Forti N, Dereviacki BE, Giannini SD - Prevenção secundária da doença aterosclerótica: drogas com ação sobre lípidos e plaquetas. *Rev Bras Med (Cardiologia)*, 1988; 7: 113-23.
- Forti N - Como diagnosticar e tratar a hipercolesterolemia. *Rev Bras Med*. 1989; 46: 39-45.
- Olsson AG, Molgaard J, Von Schenk H - Synvinolin in hypercholesterolemia. *Lancet*, 1986; 2: 390-1.
- Mol MJTM, Erkelens DW, Gevers-Leuven JA et al - Effects of synvinolin (MK 733) on plasma lipids in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1986; 2: 936-9.
- Walker JF, Tobert JA - The clinical efficacy and safety of lovastatin and MK 733 - an overview. *Eur Heart J*, 1987; 8(suppl E): 93-6.
- Molgaard J, Von Schenk H, Olsson AG - Effects of simvastatin on plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 1988; 9: 541-51.
- Mol MJTM, Erkelens W, Gevers-Leuven JA et al - Simvastatin (MK 733): a potent cholesterol synthesis inhibitor in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1988; 69: 131-7.
- Helve E, Ojala JP, Tikkanen MJ - Simvastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia. *J Appl Cardiol*, 1988; 3: 381-8.
- Schulzek P, Bojanovski M, Jochim A et al - Comparison between simvastatin and bezafibrate in effect on plasma lipoproteins and apolipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Lancet*, 1988; 1: 611-13.
- Pietro DA, Alexander S, Mantell G et al - Effects of simvastatin and probucol in hypercholesterolemia (Simvastatin Multicenter Study Group II). *Am J Cardiol*, 1989; 63: 682-6.
- Leclercq V, Harvent C - Simvastatin (MK 733) in heterozygous familial hypercholesterolemia: a two-year trial. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1989; 27: 76-81.
- Illingworth DR, Bacon SP - Hypolipidemia effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1987; 60(suppl): 33G-42G.
- Bertolami M - Drogas nas hiperlipidemias. In Quintão E - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; 195.
- Quintão E - Drogas, mecanismo de ação. In Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; 225.
- Lang PD, Holter MD, Vollnar J - Two-year treatment with bezafibrate in patients with hyperlipidemia. In 7th International Symposium on drugs affecting lipid metabolism, Fondazione Giovanni Lorenzi. Milan, 1980; 185.
- Noseda G, Frangiocomo C, Cairoli R et al - Long-term efficacy of bezafibrate. In Crepaldi G, Greten H, Schetter G, Baggio G - Lipoprotein Metabolism and Therapy of Lipid Disorders. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982; 149.
- Schneider J - Long-term efficacy of bezafibrate. In Crepaldi G, Greten H, Schetter G, Baggio G - Lipoprotein Metabolism and Therapy of Lipid Disorders. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982; 150.
- Giannini SD - Comparação dos efeitos hipolipemiantes da lovastatina e do bezafibrato em pacientes com hipercolesterolemia primária. Estudo Multicêntrico Brasileiro. *Rev Bras Med*. 1990; 47: 177-84.
- Wahlefeld R, Bergenmeyer HV - Methoden der enzymatischen analyse. 3rd ed Weinheim, Verlag-Chemie, 1974; 1978.
- Warnick GR, Albers JJ - A comprehensive evaluation of heparin manganese precipitation procedure for estimating high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*, 1973; 19: 65-9.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS - Estimation of the concentration of low density cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499-502.
- Blkankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL et al - Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous by-pass grafts. *JAMA*, 1987; 257: 3233-40.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1289-98.
- Kane JP, Malloy MJ, Ports TA et al - Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA*, 1990; 264: 3007-12.
- Ornish D, Brown SF, Schewirtz LW et al - Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet*, 1990; 336: 129-33.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al - Effects of partial ileal by-pass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*, 1990; 323: 946-55.
- Giannini SD - Prevenção de coronariopatia. In Quintão E - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; 137.
- Weisweiler P - Simvastatin and bezafibrate: effects on serum lipoproteins and lecithin - cholesterol acyltransferase activity in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988; 35: 579-83.
- The hypertriglicidemias: Risk and management. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 1A-42A.
- Consensus Development Conference Statement on Triglyceride, High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. National Institutes of Health, Washington, 1992.
- Manninen V, Tenkanen L, Koshinen P et al - Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol in coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study Implication for treatment. *Circulation*, 1992; 85: 37-45.
- Castelli WP, Abbot RD, McNamara PM - Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*, 1983, 67: 730-4.
- LaRosa J, Cleeman JI - Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation*, 1992; 85: 1229-35.