

Efeitos da Pravastatina nas Lipoproteínas, Lp(a), apo B e apo A-I em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária

José Paulo Novazzi, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Marcia Cristina Feres, Regina Correa da Silva, José Carlos Carneiro Lima, Tania Leme da Rocha Martinez

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar o comportamento das apolipoproteínas (A-I e B) e lipoproteínas, incluindo-se Lp(a), após a administração de pravastatina em portadores de hipercolesterolemia primária.

Métodos - Foram estudados 22 portadores de hipercolesterolemia primária, já submetidos à terapêutica hipolipemiante prévia, incluindo outras vastatinas, um grupo particular e homogêneo com hipercolesterolemia e risco coronário definidos. Receberam, inicialmente, dieta hipolipemiante fase I da American Heart Association e placebo. Após 7 semanas, iniciou-se o tratamento com a pravastatina durante 12 semanas, na dosagem de 10mg, inicialmente, e de 20mg após 6 semanas de tratamento ativo. Níveis de colesterol total e frações, triglicérides, apoproteínas B e A-I, e lipoproteína (a) foram verificados antes e após a administração do fármaco.

Resultados - O tratamento dietético não modificou os parâmetros lipídicos estudados. A pravastatina na dose diária de 10mg reduziu de forma significativa os níveis de colesterol (7,22%), de LDL (13,08%) e elevou os de HDL (7,81%). Os resultados foram mais expressivos com a dose de 20mg por dia, obtendo-se redução de colesterol (28,21%), de LDL (36,88%), de apo B (17,06%) e elevação de HDL (10,06%). Justifica-se menor resposta à dose mais habitualmente empregada (10mg/dia), possivelmente, às características desta amostra, com hipercolesterolemia definida e dependente de maiores doses de fármacos, nos tratamentos pregressos em nosso ambulatório. Não ocorreram modificações significativas nos níveis de triglicérides, apo A-I e Lp (a). Os efeitos colaterais foram raros e em nenhum paciente foi necessário a interrupção da terapêutica.

Conclusão - Modificações favoráveis nos valores de colesterol total, LDL, HDL e apo B foram obtidos com a administração da pravastatina, possibilitando melhor relação nos índices de risco coronário.

Palavras-chave: pravastatina, hipercolesterolemia, Lp(a), apo A-I e apo B

Effects of Pravastatin on Lipoproteins, Lp(a), apo B and apo A-I in Patients with Primary Hypercholesterolemia

Purpose - To evaluate the effects of pravastatin on lipoproteins, Lp (a), apo B and apo A-I and its tolerability in primary hypercholesterolemic patients in our outpatient lipid clinic.

Methods - Twenty-two primary hypercholesterolemic patients were evaluated. They had all been treated previously with other hypocholesterolemic drugs, including the statins, forming a specific and homogeneous group with hypercholesterolemia and definite coronary risk. After 7 weeks with American Heart Association phase I diet and placebo drug, pravastatin was administered during 12 weeks. All patients received an initial daily dose of 10mg for six weeks. After this period, this dose was increased to 20mg. The levels of cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein, lipoprotein (a) and apolipoproteins A-I and B were determined.

Results - No changes occurred with diet and placebo, but pravastatin at a daily dose of 10mg, reduced significantly cholesterol level (7.22%), LDL-cholesterol (13.08%) and increased HDL-cholesterol (7.81%). The results were better with 20mg, achieving a reduction of (28.21%) in cholesterol, (36.88%) in LDL-cholesterol, (17.06%) in apo B level and an increase of (10.06%) in HDL-cholesterol. The smaller effect observed with the more commonly used dosage (10mg/day) was most probably due to the characteristics of the sample with already established hypercholesterolemia, being thus dependent of higher concentrations of medications, as observed in previous treatments in our outpatient clinic. Side effects with this drug were rare. No biochemical changes were observed that would interrupt the continuation of therapy.

Conclusion - Pravastatin was well tolerated and promoted favorable changes in the total cholesterol, LDL, apo B and cholesterol/HDL and LDL/HDL ratios of primary hypercholesterolemic patients.

Key-words: pravastatin, hypercholesterolemia, Lp(a), apo A-I, apo B

Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 4), 395-398, 1994

Os níveis de colesterol sérico ou, mais especificamente, de LDL-colesterol, a lipoproteína que transporta maior quantidade de colesterol em nossa circulação, guardam uma relação direta com a incidência de doença arterial coronária. Tal relação é inversa quando são considerados os níveis de HDL-colesterol, a lipoproteína

responsável pelo transporte reverso do colesterol ^{1,2,3}. Recentes estudos sugerem que a dosagem de determinadas apoproteínas - componentes protéicos da lipoproteínas - permitem melhor estimativa da capacidade aterogênica, discriminando de maneira mais aprimorada o risco coronário do que os marcadores lipídicos tradicionais ⁴.

Diversos estudos de prevenção primária e secundária avaliaram o impacto da terapêutica dietética e medicamentosa redutora de lipídios sobre a evolução da aterosclerose coronária, verificando-se que a redução da colesterolemia se associava à menor ocorrência de eventos coronários ⁵. Os benefícios do emprego dos primeiros agentes hipolipemiantes foram, todavia, questionados, em virtude da ocorrência de efeitos colaterais, como litíase biliar, colecistite aguda, perfuração gástrica, hepatite aguda fulminante e neoplasias variadas. Outros, menos severos, relacionavam-se à intolerância ao fármaco ⁶. Nos últimos anos, finalmente, vimos surgir uma nova geração de medicamentos, que aliam a maior eficácia, melhor tolerabilidade e segurança, como o grupo dos inibidores da HMG-CoA-redutase, enzima limitante da velocidade de síntese do colesterol. Destes, a pravastatina tem estrutura química peculiar que lhe confere um caráter de hidrossolubilidade, diferindo, nesse aspecto, das demais vastatinas, que são lipossolúveis.

Além do estudo das variáveis lipídicas clássicas, o intuito deste trabalho foi verificar o comportamento das apoproteínas A-I e B, além de Lp(a), pela importância destes parâmetros na avaliação do risco coronário.

Métodos

Vinte e dois pacientes, do ambulatório de dislipidemias do Hospital São Paulo, participaram deste estudo, sendo 18 (81,82%) do sexo feminino. Eram da raça branca 16 (72,73%), negra 4 (18,18%) e amarela 2 (9,09%). Suas idades variavam de 32 a 69 (média 54) anos. Os fatores de risco observados foram: diabetes melito tipo II em 1 (4,55%) paciente, tabagismo em 3 (14,29%), hipertensão arterial sistêmica em 12 (54,55%) e antecedentes familiares positivos para coronariopatia (DAC) precoce em 14 (63,64%). Eram portadores de DAC estabelecida 3 (14,29%) e aterosclerose carotídea 1 (4,55%). Vinte pacientes (90,90%) tinham hipercolesterolemia primária diagnosticada há mais de um ano e 18 (81,82%) já haviam recebido terapêutica hipolipemiante prévia, incluindo outras vastatinas, constituindo-se, desta forma, um grupo particular e homogêneo de pacientes com hipercolesterolemia e risco coronário definidos.

Os critérios de inclusão foram: 1) homens e mulheres em fase pós-menopausa ou sob controle anticoncepcional adequado, com idade entre 18 e 70 anos; 2) colesterolemia maior que 260mg/dl ou LDL-colesterol maior que 180mg/dl na seleção ou maior que 240mg/dl e 160mg/dl, respectivamente, após sete semanas de dieta

hipolipemiante; 3) colesterolemia maior que 220mg/dl ou LDL-colesterol maior que 145mg/dl em pacientes com DAC estabelecida ou que apresentassem dois ou mais fatores de risco. Foram excluídos do estudo pacientes sob gravidez ou lactação, aqueles que evidenciassem dislipidemia secundária a distúrbio hepático, renal ou endócrino, ou ainda, que fizessem uso de drogas capazes de alterar o perfil lipídico durante o estudo.

A avaliação laboratorial nas várias fases do estudo incluíram hemograma completo, glicemia de jejum, creatinina, fosfatase alcalina, gamaglutamiltranspeptidase, creatinofosfoquinase, bilirrubinas, tiroxina livre, hormônio tireotrófico, transaminase pirúvica e oxalacética. As variáveis lipídicas estudadas foram, colesterol total e frações, triglicérides, apoproteínas A-I e B, lipoproteína (a). Os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital São Paulo, sendo as dosagens lipídicas confirmadas em um 2º laboratório, também filiado ao sistema de controle de qualidade "PELM" da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Para as dosagens de Lp(a), apoproteínas A-I e B e para o colesterol, foram utilizados, respectivamente, as técnicas Elisa, imunoturbidimetria e método enzimático automatizado. O valor do LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald ⁷.

A análise estatística compreendeu a comparação das variáveis lipídicas nas várias fases do estudo através de análise de variância para dados repetidos, e do teste "t" de Student pareado, para os parâmetros bioquímicos pré e pós-tratamento. Durante todo o estudo, a dieta recomendada foi a da fase I da *American Heart Association* ^{8,9}. Nas primeiras 7 semanas os pacientes receberam um comprimido de placebo após o jantar, diariamente, seguindo-se 10mg de pravastatina por 6 semanas e a seguir 20mg ao dia por igual período.

Os critérios para interrupção do estudo foram a presença de efeito colateral severo (capaz de impedir as atividades diárias habituais), presença de doenças que exigissem terapêutica não permitida pelo protocolo, não aderência ao tratamento ou modificações bioquímicas (elevação superior a 3 vezes os valores normais de transaminase ou de 4 vezes para a creatinofosfoquinase).

Resultados

Os 22 pacientes que iniciaram o estudo, tinham o exame físico geral normal. A avaliação oftalmológica identificou um paciente com cegueira total para cores. Tal alteração não constituiu um critério de exclusão em nosso protocolo.

A tabela I mostra o comportamento das variáveis lipídicas nas diversas fases do estudo. Observamos modificações não significantes com relação à introdução da dieta e redução significativa no colesterol total (7,22% e 22,21%) e LDL-colesterol (13,08% e 36,88%) respectivamente, com a administração de 10 e 20mg de pravastatina.

	Basal	Semana			p
		-1	+6	+12	
Colesterol	316,68±38,74	326,59±37,84	289,46±42,81	228,95±25,53	p<0,001
LDL	249,18±41,36	254,06±40,72	210,81±51,53	154,75±26,60	p<0,001
HDL	41,50±9,37	42,86±9,97	45,09±11,06	46,80±9,94	
Triglicéridos	150,14±40,50	145,00±49,38	148,76±58,86	149,55±52,00	p<0,001
Colesterol/HDL	7,98±2,08	7,81±1,69	6,74±1,69	5,07±1,06	
LDL/HDL	6,36±2,16	6,06±1,71	4,97±1,66	3,46±0,97	
Apo B		55,40±22,68		127,96±22,68	p<0,001
Apo A-I		87,33±36,33		189,89±43,45	p<0,001
Apo B/Apo A-I		0,86±0,22		0,71±0,22	
Lp(a)		26,26±13,94		26,28±14,74	

	% (média±dp)	
Colesterol	-28,21±8,00	p<0,001*
LDL	-36,88±10,17	p<0,001*
HDL	10,06±14,19	p=0,006*
Triglicéridos	3,73±30,47	p=0,972
Colesterol/HDL	-34,07±8,54	p<0,001*
LDL/HDL	-41,86±11,37	p<0,001*
Apo B	-17,06±13,48	p<0,001*
Apo A-I	2,60±20,05	p=0,774
Apo B/Apo A-I	-15,41±24,62	p=0,008*
Lp(a)	0,0	p=1,000

*significante (α = 0,05)

tatina. Os níveis de HDL-colesterol elevaram-se de forma significativa em 7,81% e 10,06% após 10 e 20mg de pravastatina. Os níveis de triglicéridos, Lp(a) e da apo A-I não variaram significativamente. Observou-se, ainda, significativa redução da apoproteína B (17,06%), da relação colesterol total/HDL (35,16%) e da relação LDL-colesterol/HDL (41,86). (tab. II, fig. 1).

Não ocorreram alterações laboratoriais significativas ou que impedissem o prosseguimento da terapêutica. Raros efeitos adversos foram relatados. Dois pacientes (9,09%) deixaram espontaneamente o estudo em virtude de queixas gastrintestinais (pirose caracterizada como severa). Tais pacientes tinham antecedentes dispépticos bem estabelecidos, já tendo sido submetidos a tratamento

para gastrite e úlcera duodenal, anteriormente. A relação direta com a droga testada não pôde ser estabelecida, pela presença da sintomatologia ainda na fase placebo.

Discussão

A identificação de indivíduos dislipidêmicos tornou-se habitual na prática médica diária e a abordagem terapêutica mais segura e eficaz com a síntese de novos medicamentos. Nosso estudo procurou abordar uma amostra da população sob maior risco de desenvolver doença coronária, por associar à hipercolesterolemia outros fatores de risco, e avaliar os efeitos da pravastatina sobre as variáveis lipídicas.

O tratamento dietético recomendado pela *American Heart Association* fase I, por nós utilizado, não levou às modificações esperadas (10 a 15% de redução nos níveis

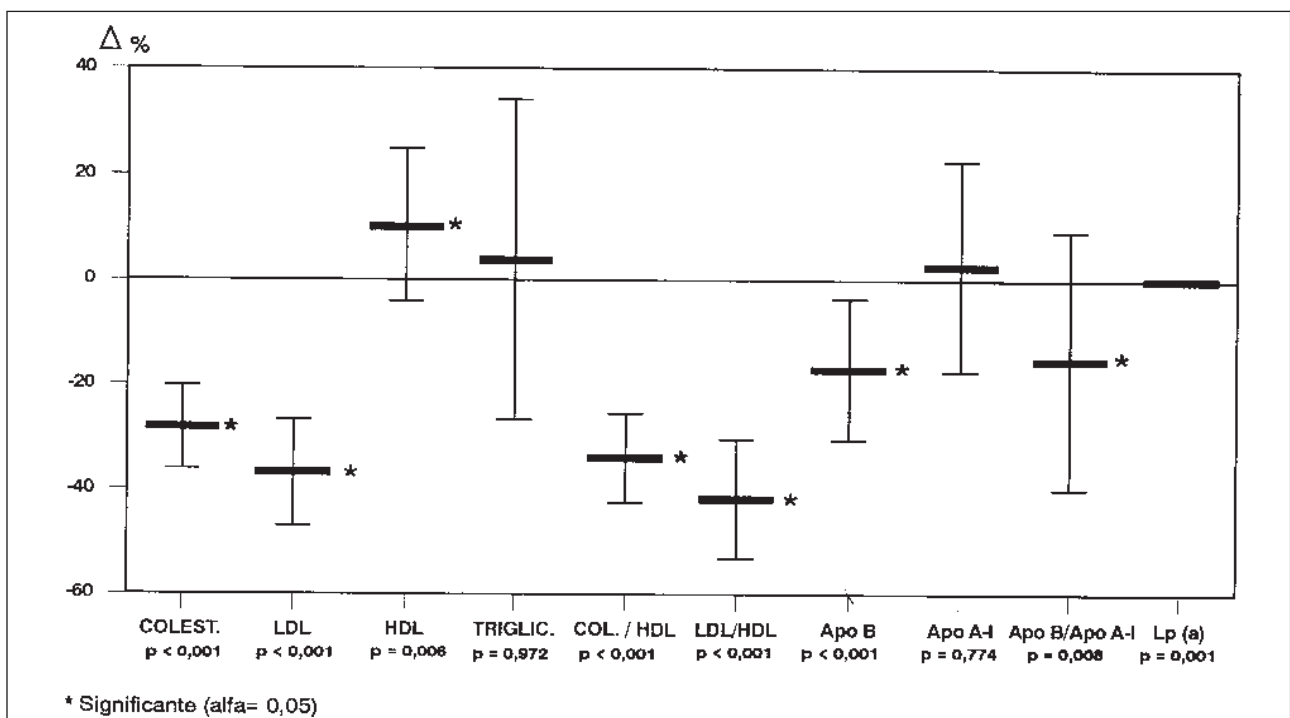


Fig. 1 - Diferença média percentual (%) entre os períodos pré e pós uso de pravastatina (semanas 12 e -1) das alterações lipídicas.

de colesterol) possivelmente pelas características desta população, já anteriormente orientada e habituada a menor consumo de colesterol e gordura saturada, ou ainda, devido a maior influência de características genéticas, presentes especialmente em populações com níveis substancialmente elevados de colesterol.

A redução média do colesterol total e do LDL-colesterol com a pravastatina na dose de 10mg foi de 7,22% e 13,08%, respectivamente. Justifica-se menor resposta à dose mais habitualmente empregada (10mg/dia), possivelmente, devido às características desta amostra, com hipercolesterolemia definida e dependente de maiores doses de fármacos, nos tratamentos progressos em nosso ambulatório, enquanto que com 20mg, as reduções foram mais pronunciadas 28,21% e 36,88%, respectivamente. A maior efetividade na redução dos níveis de LDL com aumento da dose de pravastatina, já havia sido obtida por Hunninghake e col que observaram uma relação log-linear entre estas variáveis ¹⁰. Em um grande estudo multinacional, envolvendo 1062 pacientes, as reduções de colesterol total e LDL foram menos expressivas 19% e 26%, respectivamente, na dose de 20mg de pravastatina ¹¹, níveis comparáveis aos obtidos por Beigel e col, na experiência israelense ¹².

A elevação nos níveis de HDL-colesterol, obtidos com 10 e 20mg foram, respectivamente, de 7,81% e 10,06%, resultados semelhantes aos de outros estudos ^{11,13}. Observamos redução nos níveis de apo B em 17,06% após o tratamento com 20mg da droga, resultado comparável ao obtido em estudo multicêntrico comparativo da lovastatina e pravastatina ¹⁴, enquanto em outro estudo, foi obtida redução de até 23%, com a dose de 40 mg de pravastatina ¹⁵. Não obtivemos modificações significantes nos níveis de apo A-I, diferindo dos achados de Rubenfire e col ¹⁵ que encontraram elevação de 10% dessa variável, possivelmente pela maior dosagem utilizada (40mg por dia). Não encontramos, também, modificações significantes nos níveis de Lp(a), como já havia sido observado em outros estudos, envolvendo inibidores da HMG-CoA-redutase ^{16,17}.

A ausência de modificações significantes nos níveis de triglicérides no presente estudo, possivelmente, se deve às características desta população, que já possuía níveis normais deste lipídio no início do estudo, seguiram com disciplina a dieta recomendada, não eram obesos em sua grande maioria e pela exclusão de causas secundárias de dislipidemia. Com a administração deste fármaco são descritas reduções entre 10% e 15% nos níveis de triglicérides e tal efeito não é dose dependente, ao contrário das reduções de LDL-colesterol ¹⁸. Assim sendo, a droga, além de reduzir os níveis de colesterol total, de LDL e apo B, aumentou os de HDL. Conseqüentemente, obtivemos significantes reduções dos índices de risco calculados a partir das relações de colesterol total e de LDL-colesterol com HDL-colesterol.

Efeitos adversos diretamente relacionados à droga foram de intensidade leve e pouco frequentes, confirman-

do outros estudos ¹⁶⁻¹⁸. Modificações favoráveis nos valores de colesterol total, LDL, HDL e apo B foram obtidos com a administração da pravastatina, possibilitando uma melhor relação nos índices de risco coronário.

Agradecimentos

À disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina pela realização dos exames pré-seleção do protocolo, ao Laboratório Delboni Auriemo (SP) pela colaboração nas confirmações das análises laboratoriais e às Dras Paula Goldenstein Strassmann e Sandra Regina Malagutti pelo tratamento estatístico dos resultados.

Referências

1. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD et al - Risk factor in coronary heart disease: The Framingham study. *Ann Intern. Med* 1964; 61: 888-9.
2. Keys A - Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, Harvard University Press 1980.
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD - Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screeners of the multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 1986; 256: 365-74.
4. Bhatnagar D, Durrington PN, - Clinical value of apoprotein measurement. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 427-37.
5. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery disease as a result of lipid lowering therapy in man with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
6. Coronary Drug Project Research Group - Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS - Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
8. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Report of NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
9. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
10. Hunninghake DB, Knoop RH, Schonfeld G et al - Efficacy and safety of pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. A dose response study. *Atherosclerosis* 1990; 85: 81-9.
11. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients - Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8mmol/liter (200 to 300mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1031-7.
12. Beigel Y, Brook G, Eisenberg S - Efficacy and safety of pravastatin once daily in primary moderate hypercholesterolemia: The Israeli experience. *Israel J Med Sci.* 1993; 29: 272-7.
13. Giannini SD, (Coordenador) e Pesquisadores. Avaliação da eficácia e segurança da pravastatina em portadores de hipercolesterolemia primária: estudo aberto multicêntrico brasileiro. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 319-27.
14. The Lovastatin Pravastatin Study Group - A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 810-15.
15. Rubenfire M, Maciejko JJ, Blevins RD et al - The effect of pravastatin on plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2234-40.
16. The Sinvastatin Pravastatin Study Group - Comparison of the efficacy, safety and tolerability of sinvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1408-14.
17. The European Study Group - Efficacy and tolerability of sinvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia (Multicountry Comparative Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1281-6.
18. McGovern ME, Mellies, Margot J - Long-term experience with pravastatin in clinical research trials. *Clinical Therapeutics* 1993; 15: 57-64.