

## Modificações Lipídicas do Fibrinogênio e da Agregação Plaquetária Induzidas pelo Etofibrato

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, José Paulo Novazi, Maysa Seabra Cendoroglo, Maristela Duarte, Leonor E. S. Almeida Pinto, Lísia M. Rabelo, Tania Leme da Rocha Martinez  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos do etofibrato sobre variáveis lipídicas, fibrinogênio e agregação plaquetária.

**Métodos** - Foram selecionados 21 portadores de hiperlipidemia primária, associada a fatores de risco para doença coronária, após introdução de dieta (AHA fase I) e placebo. O etofibrato (500mg/dia) foi administrado por 60 dias, analisando-se as modificações lipídicas induzidas (colesterol total e frações, triglicérides) e efeitos sobre o fibrinogênio e agregação plaquetária.

**Resultados** - Foram observadas reduções percentuais significantes das variáveis: colesterol total (9,50%), LDL-colesterol (-7,88%), triglicérides (-19,07%), colesterol total/HDL-colesterol (-11,90%), LDL-colesterol HDL-colesterol (-10,20%), fibrinogênio (-12,79%), agregação plaquetária com adrenalina (-24,02%), com ADP 1mmol (-30,13%), com ADP 3mmol (-24,51%).

**Conclusão** - Efeitos benéficos do etofibrato foram observados não somente sobre o perfil lipídico mas, também, sobre variáveis de trombogenicidade, como o fibrinogênio e a agregação plaquetária.

**Palavras-chave:** etofibrato, fibrinogênio, plaquetas, colesterol

### Actions of Etofibrate on Lipid Profile, Fibrinogen and Platelet Aggregation

**Purpose** - To evaluate modifications on lipid profile, fibrinogen and platelet aggregation induced by etofibrate.

**Methods** - Twenty-one adult patients were studied. They all had primary hyperlipidemia and had already been on the AHA step I diet and placebo. Etofibrate (500mg/day) was administered for 60 days in the active phase, when lipid parameters, fibrinogen and platelet aggregation were measured.

**Results** - The % significant reductions were: total cholesterol (-9,50%), LDL-cholesterol (-7,88%), triglycerides (-19,07%), total cholesterol/HDL-cholesterol (-11,90%), LDL-cholesterol/HDL-cholesterol (-10,20%), fibrinogen (12,79%), platelet aggregation with adrenaline (-24,02%), with ADP 1mmol (-30,13%), and ADP 3mmol (-24,51 %).

**Conclusion** - The beneficial effects of etofibrate were observed not only on the lipid profile but also on the thrombogenic parameters measured by fibrinogen and platelet aggregation.

**Key-words:** etofibrate, fibrinogen, platelets, cholesterol

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº1), 33-35,1996

A doença aterosclerótica vascular acompanha o homem, precocemente, no seu desenvolvimento e parece influenciada por condições genéticas e ambientais. Embora, em algumas situações, seu progresso possa ser rápido, é uma afecção de lenta evolução. Todavia, eventos catastróficos, como o infarto tecidual, são de abrupta instalação e estão associados a uma elevada morbimortalidade. Recentemente, com o emprego da cardiologia invasiva por imagem, de maneira mais habitual em sobreviventes de infarto do miocárdio (IM), constatou-se elevada prevalência de placas ateroscleróticas que não obstruíam 50% da luz do vaso, o que modificou, radicalmente, a interpretação quanto ao valor preditivo

da cinecoronariografia, pois, lesões subcríticas estariam associadas ao principal evento fetal no homem. Quais fatores estariam mais relacionados ao risco trombótico? Qual o impacto nos eventos vasculares agudos se, ao lado do controle dos conhecidos fatores de risco, igual atenção estivesse presente sobre os fatores relacionados à maior agregação plaquetária e ativação da coagulação? A atenção para a redução do LDL-colesterol parece consolidada, especialmente, após o estudo escandinavo 4-S<sup>1</sup>; todavia, o emprego de fibratos com um impacto muito mais modesto sobre os níveis daquela lipoproteína reduziu efetivamente o risco coronário no estudo de Helsinki<sup>2</sup>. A mais efetiva redução nos triglicérides com este último constitui um postulado mecanismo, visto que a hipertrigliceridemia está associada a maior ativação do fator VII da coagulação, cuja interação com o fator tecidual pode desencadear a produção de trombina e a oclusão do vaso. O etofibrato (etilenoglicol, éster dos ácidos clofíbrico e nicotínico) parece combinar ação hipolipemiante e anti-trombótica.

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Francisco A. Helfenstein Fonseca - Escola Paulista de Medicina UNIFESP - Rua Botucatu, 740 - 04023-062 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 17/9/95

Aceito em 16/10/95

## Métodos

Vinte e um pacientes, de ambos os sexos (13 mulheres), com idades variando de 49 a 72 (mediana 59) anos foram selecionados para o estudo após apresentarem, sob dieta fase I da AHA, persistência de hipercolesterolemia isolada primária (LDL-colesterol  $\geq$  60mg/dl associado a dois fatores de risco ou LDL-colesterol  $\geq$  190mg/dl independente de fatores de risco), associada ou não a hipertrigliceridemia (triglicérides  $\geq$  200mg/dl).

Foram excluídos portadores de hiperlipidemias secundárias, IM nos últimos 12 meses, angina instável ou que tenham sido submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronária nos últimos 6 meses. Não foram incluídos pacientes sob terapêutica anticoagulante, portadores de hepatopatias ou doenças renais.

Etofibrato (500mg) foi administrado em dose única diária, após o jantar por 60 dias, em estudo aberto, prospectivo. Drogas hipolipemiantes previamente utilizadas foram suspensas pelo menos há dois meses. Avaliação laboratorial incluiu dosagens de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides, através do método colorimétrico enzimático automatizado (*Kodak Ektachem 750 XRC*), do LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald, do fibrinogênio pelo método de Clauss automatizado (*Koagulab 32-S*) e testes de agregação plaquetária (com adrenalina, ADP 1mmol e ADP 3mmol), utilizando-se o método fotométrico (*Zênite Z 1000*).

Os dados obtidos foram comparados através de análise estatística paramétrica (teste t pareado) para as variáveis colesterol total e frações e, ainda, fibrinogênio. O tratamento estatístico empregado na análise da agregação plaquetária e para os triglicérides foi o teste de Wilcoxon (não paramétrico). Em todos os testes, o nível de significância foi  $p \leq 0,05$ . Todos os valores assinalados nas figuras e tabelas representam médias  $\pm$  EP (erro padrão).

## Resultados

Os 21 pacientes selecionados terminaram a avaliação sem que efeitos adversos fossem observados. Os valores médios pré e pós tratamento, bem como o erro padrão das variáveis avaliadas encontram-se relacionados na tabela I e apresentados nas figuras 1 e 2.

Em relação às variáveis lipídicas, verificamos significativa redução de colesterol (-9,50%), LDL-colesterol (-7,88%), triglicérides (-19,07%), colesterol total/HDL-colesterol (-11,90%) e LDL-colesterol/HDL-colesterol (10,20%). Não houve modificação significativa do HDL-colesterol (+2,57%).

Quanto às variáveis que se relacionam à coagulação, obtivemos significativa redução do fibrinogênio (-12,79%) e da agregação plaquetária com adrenalina (-24,02%), com ADP 1mmol (-30,13%) e 3mmol de ADP (-24,51%).

**Tabela I - Valores médios e erro padrão das variáveis lipídicas e da coagulação, diferença perceptual média (%) e significância, pré e pós-tratamento**

	Pré Tratamento	Pós Tratamento	%	Significância
Colesterol total (mg/dl)	284,90 $\pm$ 9,78	257,76 $\pm$ 8,52	-9,50	S
Triglicérides (mg/dl)	196,95 $\pm$ 15,27	159,38 $\pm$ 16,70	-19,07	S
HDL-colesterol (mg/dl)	47,81 $\pm$ 10,43	49,04 $\pm$ 10,70	+2,57	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	190,95 $\pm$ 8,00	175,90 $\pm$ 7,06	-7,88	S
Fibrinogênio (mg/dl)	365,07 $\pm$ 9,10	318,38 $\pm$ 11,05	-12,7	S
Adrenalina (%)	74,05 $\pm$ 5,18	56,26 $\pm$ 6,16	-24,02	S
ADP (1 $\mu$ mol-%)	67,78 $\pm$ 5,93	47,36 $\pm$ 6,95	-30,13	S
ADP (3 $\mu$ mol-%)	73,84 $\pm$ 4,91	55,78 $\pm$ 6,83	-24,51	S

S- significante; NS- não significante; p<0,05

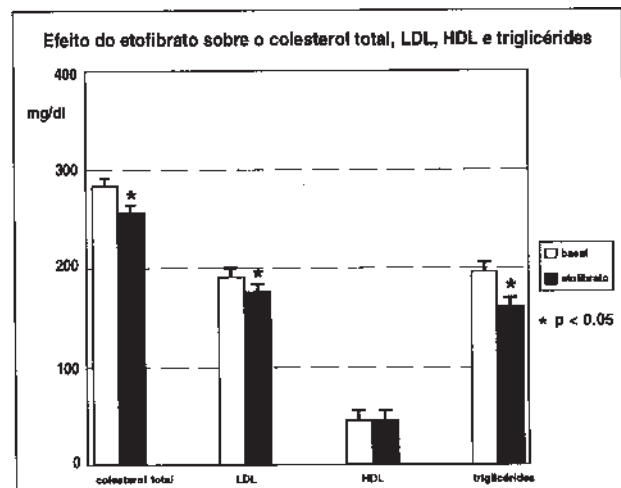


Fig. 1 - O etofibrato reduziu significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total (-9,50%), LDL (-7,88%) e triglicérides (-19,07%). O aumento de HDL (+2,5%) não foi significativo.

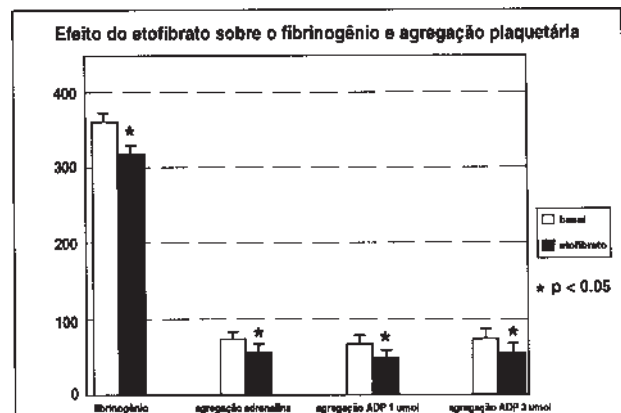


Fig. 2 - O etofibrato reduziu significativamente os níveis de fibrinogênio (-12,79%) e da agregação plaquetária com adrenalina (-24,02%), com ADP 1mmol (-30,13%) e ADP 3mmol (-24,51%).

## Discussão

A oclusão arterial aguda por um trombo é o acontecimento final de uma cadeia de eventos que se inicia com a disfunção endotelial.

A hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias, o tabagismo, entre outras situações, podem levar ao mau funcionamento do endotélio. Modificação na permeabilidade de suas células; acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol na camada subendotelial; proliferação, migração e modificação de células da musculatura lisa e formação da capa fibrosa são a cadeia de eventos secundários ao dano endotelial que concorrem para a formação do ateroma.

Os elementos que promovem a complicação da placa aterosclerótica - fissura, rotura - ainda estão por ser conhecidos. A formação do trombo fibrino-plaquetário sobre a placa complicada dependerá do confronto de elementos do sistema de coagulação e fibrinolítico. Por sua vez, a modulação dessa resposta está relacionada à integridade endotelial. Numa situação em que a função do endotélio esteja prejudicada ocorre maior produção de substâncias que concorrem para vasoconstrição e trombose, como endotelinas, colágeno, fibronectina, tromboplastina, fator de von Willebrand, fator V, fator ativador das plaquetas e inibidores da fibrinólise, como o inibidor do ativador tissular do plasminogênio, em detrimento daquelas que levam à antitrombose e vasodilatação, como o fator relaxante dependente do endotélio, prostaciclina, glicosaminoglicans, heparan sulfato, trombosomodulina, e fibrinolíticos, como o ativador tissular do plasminogênio e uroquinase. Uma resposta pró-trombose e vasoconstritora se instala.

Particularmente, a hipertrigliceridemia tem sido encontrada em portadores de doença coronária, mas o elo preciso da base fisiopatológica para esta associação permanece sob discussão. Se a aterogênese estiver ligada aos triglicérides, via lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), drogas do tipo vastatinas poderiam ser eficientes, adicionando o benefício da redução efetiva das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Todavia, se a aterogênese estiver ligada às conseqüências da

hipertrigliceridemia, como níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento de lipemia pós-prandial, do estado pró-trombótico (com ativação de fator VII, aumento de fibrinogênio, do inibidor do ativador tecidual do plasminogênio e da agregação plaquetária), então devemos considerar o emprego de niacina ou ácido fibríco<sup>3</sup>. A associação de níveis baixos de HDL com hipertrigliceridemia tem sido reconhecida como importante preditor de risco coronário<sup>4</sup>. A utilização combinada de clofibrato e ácido nicotínico foi descrita em sobreviventes de IM promovendo redução da mortalidade global (26%) e, especialmente, por doença coronária (36%)<sup>5</sup>. O etofibrato combina as ações do ácido nicotínico e fibríco, de forma sinérgica, promovendo redução de colesterol e triglicérides<sup>6</sup>, do fibrinogênio<sup>7</sup> e da agregação plaquetária<sup>8</sup>, além de redução na peroxidação das LDL<sup>9</sup>, sem aumentar a litogenicidade biliar<sup>10</sup>.

Reduções significantes do colesterol total e LDL-colesterol foram obtidas no presente estudo. Reduções maiores para essas variáveis foram descritas com doses maiores do fármaco<sup>11</sup>. Para os triglicérides, a droga mostrou-se ainda mais efetiva, mesmo partindo de valores baixos próximos da normalidade. Estudos prévios têm, consistentemente, demonstrado a efetividade maior da droga para valores mais elevados de triglicérides<sup>11,12</sup>. O aumento não significativo para o HDL-colesterol pode ter decorrido da presença de níveis baixos já elevados desta variável e sua expressão poderia ser maior na presença de dislipidemia mista.

Em nosso estudo, a droga promoveu significativa redução do fibrinogênio e da agregação plaquetária, mesmo na ausência de uma hipertrigliceridemia mais acentuada, condição mais comumente associada a maior risco trombótico. Concluindo, o etofibrato administrado a portadores de dislipidemias primárias modificou, favoravelmente, o perfil lipídico e reduziu o fibrinogênio e a agregação plaquetária.

## Agradecimentos

Ao Laboratório Delboni Auriemo pela referência das dosagens lipídicas e do fibrinogênio.

## Referências

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1382-9.
2. Manninen V, Elo MO, Frick MH - Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641.
3. Grundy SM, Vega LV - Two different views of the hypertriglyceridemia to coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 28-34.
4. LaRosa JC, Cleeman JI - Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 1229-35.
5. Carlson LA, Rosenhamer G - Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with Clofibrate and Nicotinic Acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 405-18.
6. Wolf HRD - Efficacy and tolerability of etofibrate and gemfibrozil in combined hyperlipidemia. *Drugs Exptl Clin Res* 1994; 20: 109-13.
7. Klör E, Loy S, Huth K - Effects of etofibrate therapy on high lipoprotein (a) levels in patients with hypercholesterolemia. *Cur Therapeutic Res* 1994; 55: 988-96.
8. Virgolini I, Koller E, Li S et al - Etofibrate increase binding of low and high density lipoprotein to human platelets of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1993; 102: 217-26.
9. Wülfroth P, Richter CM, Burkard M, Huth K, Quack G - Etofibrate treatment alters low density lipoprotein susceptibility to lipid peroxidation. *Drugs Exptl Clin Res* 1992; 18: 469-74.
10. Schatton W, Schwaier A, Holderegger C, Quack G - Comparative effects of etofibrate and bezafibrate on liver structure and function, biliary lithogenicity, and biliary elimination in rats. *Pharmacological Control of Hyperlipidaemia* 1986. JR Prous Science Publisher S/A.
11. Series JJ, Caslake MJ, Kilday C et al - Influence of etofibrate on low density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 1988; 69: 233-9.
12. Hendricks R, Jensen KG - Comparison of the lipid-lowering action of bezafibrate retard and etofibrate retard in patients with type IIb hyperlipoproteinemia. *Pharmacological Control of Hyperlipidaemia* 1986. JR Prous Science Publishers S/A.