

Avaliação da Eficácia e Segurança do Etofibrato em Pacientes Dislipidêmicos. Estudo Multicêntrico

José Ernesto dos Santos, Andréia Assis Loures-Vale, José Paulo Novazzi, Lísia Marcílio Rabelo, Tânia Leme da Rocha Martinez
Ribeirão Preto, São Paulo - SP

Objetivo - Avaliar a resposta terapêutica ao etofibrato em pacientes dislipidêmicos.

Métodos - Foram submetidos a tratamento dietético e medicamentoso com etofibrato (500mg/dia), pelo período de oito semanas, 1943 pacientes dislipidêmicos, sendo avaliadas as modificações do perfil lipídico promovidas pela droga, bem como efeitos adversos relacionados a sua administração.

Resultados - Houve significantes reduções de colesterol total (19,88%), de triglicérides (29,59%), de LDL-c (14,89%) e de VLDL-c (14,54%). Verificou-se também significativo aumento da fração HDL-c (18,14%). Efeitos adversos relacionados à administração da droga ocorreram em 8,5% dos pacientes, sendo sua interrupção, entretanto, necessária em 1,44%.

Conclusão - A administração do etofibrato alterou benéficamente o perfil lipídico, diminuindo o risco para a evolução da doença aterosclerótica, sem causar efeitos adversos que impedissem, na grande maioria dos pacientes da amostra, a continuidade da terapêutica.

Palavras-chave: hiperdislipidemia primária, etofibrato, doença aterosclerótica, fatores de risco.

Evaluation of Efficacy and Safety of Etofibrate in Primary Hyperlipidemia. A Multicenter Study

Purpose - To evaluate the clinical efficacy of etofibrate in primary hyperlipidemia in patients from clinical centers representative of all main Brazilian cities.

Methods - One thousand, nine hundred and forty three hyperlipidemic patients were submitted to diet and drug treatment with etofibrate (500mg/day) for eight weeks. The data was analyzed as to changes in the lipoprotein profile, as well as the side effects.

Results - There was an important reduction in total cholesterol (19.88%), triglycerides (29.59%), LDL-c (14.89%) and VLDL-c (14.54%) concentration. There was a significant increase in HDL-c (18.14%). Adverse effects were observed in 8.5% of the patients, without major clinical relevance, however, in 1.44% the treatment had to be interrupted.

Conclusion - Administration of etofibrate promoted positive changes in all parameters of the lipid and lipoprotein profile, thus reducing the risk of atherosclerotic disease, without significant side effects in the great majority of sample studied.

Key-words: primary hyperlipidemia, etofibrate, atherosclerosis, risk factors.

Arq Bras Cardiol, volume 67 (nº6), 419-422, 1996

Desde o advento do estudo de Framingham¹, começamos a reconhecer os diversos fatores de risco para doença arterial coronária (DAC) e entender sua inter-relação. À medida que estes fatores se associam, o risco vai aumentando, progressivamente, partindo de quatro vezes, com a associação de dois fatores, até cerca de 15 vezes, com a associação de todos eles, como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias - níveis elevados de colesterol - diabetes, dentre outros.

Nos últimos 30 anos, a DAC tem sido amplamente estudada, visando não só a melhor identificação de seus mecanismos etiopatogênicos, como, também, o entendimento das alterações fisiopatológicas por eles determinados. É inegável o destaque que as dislipidemias têm no aparecimento, desenvolvimento e/ou agravamento da doença coronária¹⁻⁴ e seus efeitos benéficos na redução dos eventos coronários, quando obtidas a redução dos níveis lipídicos⁵⁻⁹.

Já se sabe que a formação da placa aterosclerótica é um processo que leva várias décadas, ao passo que a duração da etapa para oclusão de uma artéria coronária aterosclerótica, isto é, para a ocorrência de um evento trombótico agudo, pode levar apenas alguns minutos.

Vários estudos vêm demonstrando a correlação significativa entre concentrações elevadas de triglicérides¹⁰, distúrbios do sistema de coagulação e fibrinólise¹¹ e aumento sérico do fibrinogênio¹¹⁻¹³ e, como consequência desses

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP e Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Tânia L. R. Martinez - Rua Comte Ismael Guilherme, 358 04031-120 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 9/7/96

Aceito em 18/9/96

distúrbios, temos o risco tromboembólico extremamente aumentado com o aumento da viscosidade sanguínea e da agregação plaquetária.

Os derivados do ácido fíbrico - fibratos - constituem um grupo de compostos hipolipemiantes que são eficazes na redução de níveis altos de colesterol e triglicérides, principalmente (são drogas de primeira escolha no tratamento das hipertrigliceridemias), relacionando-se, também, com aumento significativo de HDL-c¹⁴.

O etofibrato (éster dos ácidos fíbrico e nicotínico), também derivado do fibrato, combina as ações destes com a do ácido nicotínico (outro composto com ação hipolipemiante importante), demonstrando sinergismo dos mecanismos de ação destes dois componentes.

Com o objetivo de avaliar o efeito deste medicamento sobre o perfil lipídico, planejou-se um estudo multicêntrico, aberto, envolvendo 1943 pacientes dislipidêmicos, atendidos em nível ambulatorial.

Métodos

Foram avaliados 1943 pacientes, distribuídos em 97 cidades de 20 estados brasileiros, com idades entre 15 e 90 anos (média de 53±10), sendo 971 (50,6%) do sexo feminino. Na tabela I encontram-se os dados gerais.

Como critérios de inclusão, o colesterol total deveria ser >250mg/dl e/ou triglicérides >260mg/dl; quando o valor do LDL-c fosse disponível, deveria ser >190mg/dl. Foram excluídos os pacientes que apresentassem uma das seguintes condições: dislipidemias secundárias, hepatopatia grave, colecistopatia, gota (e/ou ácido úrico >9mg/dl), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (<6 meses), angina instável, alterações da função renal, coagulopatias ou pacientes que estivessem em uso de anticoagulante oral.

Todos os pacientes foram orientados com relação às medidas não-farmacológicas, principalmente, quanto à dieta, e receberam uma cápsula de 500mg de etofibrato após o jantar, durante oito semanas. Nenhum deles fazia uso concomitante de outro medicamento hipolipemiante.

Avaliações clínica e laboratorial foram realizadas previamente (visita 0), ao final da 4ª semana (visita 1) e 8ª semana (visita 2).

Tabela I - Dados gerais

Pacientes (n)	1943		
Idade (anos)	53,87±10,7		
Sexo	Feminino	971	(50,6%)
	Masculino	948	(49,4%)
Peso (kg)	74,63±13,02		
Altura (m)	165,78±9,37		
Raça	Branca	1648	(88,3%)
	Negra	125	(6,68%)
	Amarela	24	(1,28%)
	Outra	75	(4,1%)
	S/informação	71	(3,65%)

A avaliação clínica constituiu-se de anamnese e exame físico, com especial atenção para a ocorrência ou não de efeitos adversos da droga, e na avaliação laboratorial eram dosados os níveis do colesterol total, triglicérides e HDL-c, sendo a VLDL-c calculada pela razão TG/5 e o LDL-c pela fórmula de Friedewald.

As tabelas II e III demonstram as freqüências de tabagismo, etilismo, atividade física, hipertensão arterial, presença de doença coronária (incluindo pacientes já submetidos a algum procedimento terapêutico, como angioplastia e/ou cirurgia de revascularização), diabetes mellitus e acidente vascular cerebral.

As drogas mais utilizadas pelos pacientes neste estudo foram os anti-hipertensivos, uma vez que hipertensão foi a doença mais comum; dentre os medicamentos, tivemos maior prescrição médica dos diuréticos (12,4%), seguida dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (11,5%) e dos antagonistas de cálcio (10,4%).

A análise estatística dos resultados foi feita através do teste t de Student.

Resultados

Dos 1943 estudados, terminaram a avaliação com relato de interrupção do tratamento 166 (8,5%) pacientes, sendo que apenas 128 destes abandonaram o tratamento (tab. IV). Os efeitos colaterais mais relatados estão na tabela V, sendo que mais de 75% foram considerados leves, sem maior gravidade (tab. VI).

No que diz respeito às cifras tensionais sistólicas (PS) e diastólicas (PD), ao peso (P) e à freqüência cardíaca (FC)

Tabela II - Informações adicionais

Tabagismo	Não	1343	(71,32%)
	Sim	540	(28,68%)
	S/informação	60	(3,9%)
Etilismo	Não	1599	(87,09%)
	Sim	237	(12,91%)
	S/informação	107	(5,51%)
Atividade física	Não	1611	(85,96%)
	Sim	263	(14,03%)
	S/informação	69	(3,55%)

Tabela III - Afecções associadas

Hipertensão arterial	931	(47,9%)
Insuficiência coronária	199	(10,2%)
Diabetes mellitus	120	(6,2%)
Acidente vascular cerebral	8	(0,4%)

Tabela IV - Motivos de interrupção do tratamento

Abandono	128	(6,58%)
Ineficácia	10	(0,05%)
Intolerabilidade	28	(1,44%)

Tabela V - Efeitos colaterais		
Distúrbios Gastrointestinais diversos	87	(4,47%)
(Náuseas)*	(49)	(2,52%)
Cefaléias/tonturas	15	(0,77%)
Prurido/urticária	8	(0,41%)
Palpitações	8	(0,41%)
Dores musculares	5	(0,25%)
* náuseas (referido em separado por ter sido o mais comum), azia, pirose, sensação de plenitude gástrica, dores abdominais e diarreia		

Tabela VI - Evolução dos efeitos colaterais		
Nº de pacientes	Visita 1	Visita 2
		291 (100%)
Evolução	n (%)	n (%)
1	155 (52,58%)	71 (41,52%)
2	89 (30,58%)	71 (41,52%)
3	23 (7,90%)	20 (11,70%)
4	26 (8,93%)	9 (0,26%)
1- desapareceu com a manutenção do tratamento, sem medicação sintomática; 2- tolerado com a manutenção do tratamento, sem medicação sintomática; 3- tolerado com a manutenção do tratamento requerendo medicação sintomática; 4- obrigou a interrupção do tratamento		

dos pacientes, as alterações ocorridas foram menores que 5%, o que está dentro do esperado para estas variáveis (tab. VII).

Em relação às variáveis lipídicas, as médias individuais mostram redução do colesterol total (-19,88%), de LDL-c (-4,89%), VLDL-c (-14,54%) e importantes diminuições de TG (-29,59%) e aumento de fração HDL-c (+18,14%) (tab. VIII).

A tabela IX mostra as variações dos chamados quoci-

Tabela VII - Variações pressóricas, ponderais e de freqüência		
	Visita 0	Visita 2
Pressão sistólica	139,4±18,48	132,71±13,85
Pressão diastólica	86,83±10,94	83,25±7,71
Peso	74,78±13,02	72,90±11,96
Freqüência cardíaca	78,53±8,78	76,86±7,34

Tabela VIII - Níveis médios de colesterol total (CT), triglicérides (TG), HDL-c, LDL-c e VLDL-c e respectivas diferenças médias percentuais pré e pós introdução de etofibrato por oito semanas					
	Visita 0		Visita 2		Média percentual
mg/dL	média±DP	mediana	média±DP	mediana	%
CT	294,25±52,44	288	230,94±43,49	244	-19,88
TG	301,26±169,50	272	192,46±101,91	170	-29,59
HDL-c	41,49±13,05	40	47,4±12,50	45	+18,14
LDL-c	186,94±51,15	191	148,53±43,39	145	-14,89
VLDL-c	57,19±37,49	48	43,46±36,43	35	-14,54
p<0,001					

entes de risco, obtidos através de uma análise feita com as medianas dos resultados obtidos.

Discussão

A redução dos níveis de triglicérides, colesterol total e LDL-c, bem como a elevação dos níveis de HDL-c, obtida com o uso do etofibrato neste estudo, demonstra-nos a eficácia deste hipolipemiante. Possibilita-nos, ainda, a intervenção no processo, a longo prazo, da aterogênese e, de acordo com o resultado de outros estudos^{15,16}, exerce também influência decisiva no sistema de coagulação e fibrinólise, diminuindo a concentração de fibrinogênio e a agregação plaquetária.

Na análise do número percentual de “sucesso” na diversas variáveis lipídicas, não podemos deixar de levar em conta o benefício apresentado pela redução dos triglicérides e aumento do HDL-c, associada à redução do LDL-c, que, neste estudo, ocasionou importante redução do risco para doença coronária (vide quocientes de risco).

Sabemos também que a associação de níveis baixos de HDL-c e hipertrigliceridemia tem sido reconhecido como importante preditor de risco coronário¹²⁻¹⁴, situação extremamente favorável ao uso desse tipo de medicamento, que acumula as funções dos fibratos e do ácido nicotínico.

O fato de não termos obtido regressão dos valores das frações lipídicas aos valores considerados ideais (Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias) pode estar ligado ao período de avaliação - oito semanas - considerado curto na análise dos resultados, visto que os efeitos hipolipemiantes são melhor avaliados e demonstrados após seis meses de uso do medicamento. Não devemos nos esquecer que, para cada 1% de redução no colesterol total, temos redução de 2% no risco coronário, com reflexo de queda da mortalidade.

Um outro relato satisfatório sobre o uso desta “associação” de drogas nos é dado por um estudo realizado em sobreviventes de infarto do miocárdio¹⁷, que descreve redução da mortalidade global em 26% e por DAC em 36%, promovida exatamente pela utilização de um fibrato (clofibrato) ou ácido nicotínico.

Com relação aos efeitos adversos, tivemos uma boa tolerabilidade clínica e biológica, havendo maior observância ao tratamento com o etofibrato do que com as duas clas-

Tabela IX - Variações dos quocientes de risco

	(Medianas)		
	Visita 0	Visita 2	Média das % individuais
CT/HDL-c	7,2	4,9	-26,94±31,99
LDL-c/HDL-c	4,7	3,2	-23,15±49,44

ses de drogas em separado.

Considerando as restrições metodológicas que podem ser feitas aos estudos abertos, realizados por grande número de pesquisadores, concluímos que o etofibrato apresenta-se como uma droga eficaz para utilização na prática clínica diária, principalmente nos casos de dislipidemias mistas.

Referências

- Kannel WB, Castelli W, Gordon T - Serum cholesterol lipoprotein and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Int Med* 1971; 74: 1-9.
- Keys A - Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (suppl): 1-8.
- Keys A, Aravanis C, van Buchen FSP et al - The diet and a 11-causes death rate in seven countries study. *Lancet* 1981; 2: 58.
- The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group - Mortality rates after 10.5 years for participants in the MRFIT. Findings related to a priori hypotheses of the trial. *JAMA* 1990; 263: 1795-801.
- Hiermann I, Byre KV, Holme I, Leren P - Effect of diet and smoking intervention in the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study of a randomized trial in health men. *Lancet* 1981; 2: 1303.
- Frich HM, Elo O, Haapo K, Heinomem OP et al - Helsinki heart study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl Med* 1987; 317: 1237-45.
- Sacks F, Pfeffer M, Braunwald E (guest editors) - Symposium: Cholesterol - lowering trials: New results and emerging issues. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1C-126C.
- Barasch E, Benderky M et al - Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 757-65.
- NIH Consensus Conference - Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269: 505-10.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group - Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Brooj G, Winterstein G, Aviram M - Platelet function and lipoprotein levels after plasma-exchange in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Sci* 1983; 64: 637-40.
- Assmann G, Schulte H - Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: Assman G, Ed - *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. 2nd ed. Stuttgart: FK Schattauer, 1993.
- Assmann G, Schulte H - Results: PROCAM Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
- LaRosa JC, Cleeman JI - Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 1229-35.
- Novazzi JP, Cendoroglo MS, Fonseca FAH et al - Actions of etofibrate on fibrinogen platelet aggregation and lipoproteins. Abstract book of the Giovanni Lorenzini - Medical Foundation - DALM - Drugs Affecting Lipid Metabolism. Houston, 1995.
- Virgolini I, Koller E, Li S et al - Etofibrate increase binding of low and high density lipoprotein to human with type II hyperlipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102: 217-26.
- 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.