

M  
223

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

AÇÃO HIPOCOLESTEROLEMIANTE DA LOVASTATINA  
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 15 CASOS

DÉBORA BRANDÃO EING  
DARIO PEREIRA BARBOSA

Florianópolis, Novembro de 1990.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

AÇÃO HIPOCOLESTEROLEMIANTE DA LOVASTATINA \*  
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 15 CASOS

AUTORES: DÉBORA BRANDÃO EING \*\*  
DARIO PEREIRA BARBOSA \*\*

ORIENTADOR: PROFESSOR SÉRGIO DE CARVALHO \*\*\*

\* Trabalho Apresentado no Internato Médico - Semestre 90/2  
\*\* Doutorandos da 12ª Fase do Curso de Medicina da UFSC  
\*\*\* Professor Adjunto IV do Departamento de Clínica Médica

## SUMÁRIO

RESUMO .....	01
INTRODUÇÃO .....	02
PACIENTES E MÉTODOS .....	03
RESULTADOS .....	05
DISCUSSÃO .....	08
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	10
ABSTRACT .....	11
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	12

## RESUMO

A lovastatina, potente inibidora da 3-Hidroxi-3-Metilglutaril coenzima A redutase, foi utilizada no tratamento de 15 pacientes portadores de Hiperlipidemia Familiar Combinada (HFC) tipo IIa e IIb. Todos haviam realizado anteriormente dieta pobre em colesterol, estavam no peso ideal e já haviam usado agentes farmacológicos hipolipemiantes, no mínimo por dois meses, sem obterem níveis de colesterolemia iguais ou menores a 200 mg%.

Foi dosado o colesterol plasmático antes e após 20 dias de tratamento com 20 mg ao dia de lovastatina, obtendo-se reduções de 21,88% para hipercolesterolemia tipo IIa e 21,41 % para o tipo IIb. Não houve efeitos colaterais à droga durante o período de estudo.

Diante do observado, e embasados na literatura pesquisada, os autores sugerem o uso da droga em questão para o tratamento da HFC não controlada pelos meios convencionais, salientando a necessidade de estudos prospectivos e controlados.

## INTRODUÇÃO

O tratamento das dislipidemias tem causado preocupação crescente entre os profissionais da saúde, visto que inúmeros estudos, em vários países, confirmam a relação entre colesterol sérico elevado e risco de doença coronariana aterosclerótica (10,4). Frente a essa alteração metabólica, todos os pacientes devem ser submetidos a tratamento clínico com dieta pobre em gordura total, especialmente a gordura saturada e o colesterol. Quando a dieta, a redução do peso e outras terapias não farmacológicas são insuficientes, agentes farmacológicos tem sido utilizados como adjuntos na redução do colesterol total.

Algumas drogas são disponíveis em nosso mercado farmacêutico para tal finalidade mas, por não serem efetivas em muitos casos, seja por dificuldade de administração ou por efeitos colaterais, mostra-se necessária a procura de novas terapêuticas mais eficazes e sem efeitos colaterais significantes<sup>6</sup>.

A lovastatina, novo agente hipocolesterolemizante, é um potente inibidor da 3-Hidroxi-3-Metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), enzima que catalisa a conversão da Hidroximetilglutaril coenzima A a Mevalonato, um dos passos iniciais na síntese do colesterol intracelular.

A finalidade deste estudo é observar a lovastatina como substância redutora da colesterolemia em pacientes portadores de Hiperlipidemia Familiar Combinada (HFC), previamente tratados com dieta hipolipídica associada a outros fármacos hipocolesterolemizantes, sem que os valores plasmáticos do colesterol total alcançassem a 200 mg%, níveis considerados mais seguros para a prevenção de doença coronariana aterosclerótica<sup>1,4,5</sup>.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente, 15 pacientes portadores de dislipidemia que receberam tratamento com lovastatina, a nível ambulatorial, numa clínica particular de Endocrinologia em Florianópolis, SC, entre os meses de janeiro de 1988 a setembro de 1990.

A história de antecedentes familiares de hiperlipidemia, Diabetes Mellitus tipo II e doença coronariana precoce (considerada para mulheres, abaixo de 60 anos de idade e para homens, abaixo de 50 anos), associados ou não, foi utilizada como critério diagnóstico de HFC<sup>5</sup>.

Foi considerado portador de dislipidemia todo paciente com colesterolemia total superior a 200 mg/% e/ou trigliceridemia superior a 150 mg/%, após 12 horas de jejum total.

Foram incluídos no estudo pacientes com patologias que poderiam interferir no nível sérico de colesterol somente quando compensados clínica e laboratorialmente segundo os seguintes critérios: para Diabetes Mellitus tipo II (5 pacientes), a Hemoglobina Glicosada deveria ser inferior a 9%, conforme o Método de Trivelli modificado e TSH normal pelo método da radioimunoanálise em um caso de hipotireoidismo.

Os pacientes foram classificados segundo Friedrickson<sup>2</sup> em Hiperlipoproteinemia tipo IIa quando apresentavam colesterol total plasmático superior a 200 mg% e LDL-C ("low-density lipoprotein cholesterol") acima de 130 mg%; tipo IIb quando além do colesterol elevado, apresentavam níveis de triglicérides superiores a 150 mg%.

Para as determinações laboratoriais, o sangue foi coletado de uma veia periférica da prega do cotovelo através de

seringa heparinizada e, em seguida, centrifugado. As dosagens para colesterol e triglicérides plasmáticos foram realizadas, respectivamente, pelos métodos de Huang e Soloni modificados<sup>14,25</sup>. Para a LDL-C o método utilizado foi o da Labtest<sup>14</sup>.

A avaliação entre peso e altura foi feita através da tabela adaptada da Metropolitan Life Insurance Company<sup>11</sup> e todos os pacientes estavam dentro dos limites do peso ideal, não variando durante o uso do medicamento em estudo.

Foram estudados somente pacientes com colesterolemia a cima de 200 mg% após dois meses, no mínimo, de dieta hipocalórica contendo 50% de carboidratos, 20% de proteínas, 30% de lípidos e colesterol abaixo de 300 mg% por dia e, associada ao uso de agentes farmacológicos hipolipemiantes - bezafibrate e probucol, associados ou não.

As dosagens de colesterol plasmático foram realizadas antes e após 20 dias do início do tratamento com lovastatina, na dose de 20 mg ao dia, administrados por via oral, à noite, minutos antes do adormecer.

Foram utilizadas medidas de dispersão e variabilidade, aplicando-se o Teste "t" de Student para comparação entre as duas situações distintas da amostra<sup>24</sup>.

## RESULTADOS

Todos os indivíduos foram da raça branca, sendo 8 homens e 7 mulheres. A idade variou de 44 a 67 anos, com média de 55,93 anos.

Sete pacientes apresentaram hiperlipidemia tipo IIa e 8, tipo IIb (Tabelas I e III).

No grupo com hipercolesterolemia tipo IIa, a redução do colesterol total variou de 9,73% a 42,49%, com uma média de 21,88%.

TABELA I - VALORES INDIVIDUAIS DE COLESTEROL TOTAL BASAL E APÓS 20 DIAS DE USO DA LOVASTATINA (20mg/dia) NA HIPERCOLESTEROLEMIA IIa.

PACIENTE	COLESTEROL TOTAL BASAL (mg%)	COLESTEROL TOTAL APÓS LOVASTATINA (mg%)	REDUÇÃO (%)
ECCBB	257	232	9,73
EAB	258	165	36,05
HGP	289	259	10,39
JPS	255	220	13,73
LW	260	215	17,31
RABVF	306	176	42,49
ROO	247	189	23,49

Fonte: Clínica Sérgio de Carvalho Ltda.

Período: jan./88 a set./90



TABELA II - VALORES MÍNIMOS, MÁXIMOS E DESVIOS PADRÕES DAS MÉDIAS DO COLESTEROL TOTAL BASAL E APÓS 20 DIAS DE USO DA LOVASTATINA (20mg/dia) NA HIPERCOLESTEROLEMIA IIa.

		BASAL	APÓS LOVASTATINA
colesterol total (mg%)	mínimo	247	165
	máximo	306	259
	média	267,42	208
	DP	21,51	33,17

"t" STUDENT  $1 < p < 5$

Fonte: Clínica Sérgio de Carvalho Ltda.

Período: jan./88 a set./90

No grupo com Hipercolesterolemia IIb, a redução dos níveis de colesterolemia variou de 6,58% a 31,05%, com média de 21,41%.

TABELA III - VALORES INDIVIDUAIS DE COLESTEROL TOTAL BASAL E APÓS 20 DIAS DE USO DA LOVASTATINA (20mg/dia) NA HIPERCOLESTEROLEMIA TIPO IIb.

PACIENTE	COLESTEROL TOTAL BASAL (mg%)	COLESTEROL TOTAL APÓS LOVASTATINA (mg%)	REDUÇÃO (%)
AC	268	215	19,78
AF	248	171	31,05
AR	222	165	25,68
DTNO	289	231	20,07
ID	220	175	20,46
LGK	228	213	6,58
MZ	274	191	30,30
RB	242	200	17,36

Fonte: Clínica Sérgio de Carvalho Ltda.

Período: jan./88 a set./90

TABELA IV - VALORES MÍNIMOS, MÁXIMOS E DESVIOS PADRÕES DAS MÉDIAS DO COLESTEROL TOTAL BASAL E APÓS 20 DIAS DE USO DA LOVASTATINA (20mg/dia) NA HIPERCOLESTEROLEMIA IIB.

		BASAL	APÓS LOVASTATINA
colesterol total (mg%)	mínimo	220	165
	máximo	289	231
	média	248,87	195,12
	DP	25,76	23,71

"t" STUDENT  $p < 0,01$

Fonte: Clínica Sérgio de Carvalho Ltda.

Período: jan./88 a set.90

Houve redução dos níveis de colesterolemia após o período de 20 dias de uso da lovastatina em todos os pacientes, redução considerada estatisticamente significativa. Em 7 pacientes (46,66%) a colesterolemia foi reduzida a níveis inferiores a 200 mg%.

Não houve relato de efeitos colaterais secundários ao uso do medicamento em estudo.

## DISCUSSÃO

A lovastatina (previamente conhecida como mevinolina ) foi isolada de extratos de uma cepa do fungo Aspergillus terreus, em 1979, por cientistas dos Laboratórios de Pesquisa de Merck Sharp & Dohme.

Este novo agente hipocolesterolemizante é rapidamente convertido "in vivo" ao hidróxiácido correspondente, o ácido mevinolínico, um potente inibidor específico da 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA) que catalisa a conversão da Hidroximetilglutaril coenzima A a Mevalonato, um importante passo na biossíntese do colesterol intracelular<sup>7,12</sup>. Com esta inibição, as células, na necessidade de receber colesterol para sua homeostase, fabricam mais receptores para LDL-C, permitindo maior captação destas partículas que tem seus níveis reduzidos na circulação sanguínea .

São descritos dois mecanismos de ação: a) Aumento do catabolismo de LDL-C por aumento do número de receptores celulares para esta lipoproteína (principalmente a nível hepático); b) Diminuição da síntese de LDL-C, a partir da VLDL ( " very low-density lipoprotein"), porque esta também passa a ser mais captada pelos receptores celulares e é reduzida na circulação. Por mecanismos ainda não bem conhecidos, a lovastatina aumenta a HDL-C ("high density lipoprotein cholesterol"), que é inversamente associada com doença coronariana e chamada por alguns de colesterol "bom"<sup>4</sup>.

É indicada como terapia adjunta à dieta em Hipercolesterolemia Primária (tipo IIa e IIb) em que a resposta ao pri-

meiro passo da terapêutica é inadequada<sup>7</sup>. A droga não tem ação na Hiperlipidemia tipo IV, já que neste caso haverá elevação da VDL com nível sérico de colesterol normal ou pouco elevado<sup>5</sup>;

Na dose de 20 mg ao dia, observou-se redução acentuada em 2 (duas) semanas em torno de 20% para os níveis de colesterol plasmático e LDL-C, nos casos de Hipercolesterolemia Familiar e Hipercolesterolemia Não Familiar. A redução máxima foi observada entre a 4ª e 6ª semanas de terapêutica com diminuição percentual média do colesterol total de 18% a 34%, LDL-C em torno de 19% a 39% com doses de 20 mg e 40 mg ao dia. Foram constatados aumentos médios de HDL-C de 6% a 12% e reduções em torno de 7% a 12% para triglicerídeos<sup>12,27</sup>.

A dose inicial recomendada é de 20 mg ao dia, podendo-se elevar no máximo até 80 mg ao dia, em dose única ou fracionada, nos casos severos de hipercolesterolemia<sup>7,17</sup>.

A lovastatina em geral é bem tolerada, ocorrendo reações adversas em torno de 2%: sintomas gastrointestinais não específicos, disfunção hepática, dores musculares com aumento da CPK e desenvolvimento de catarata. Menos de 1% dos pacientes, nos estudos controlados, precisam interromper a droga devido aos efeitos colaterais. Ainda se encontra em estudo sua possível ação carcinogênica e teratogênica. Em vista do descrito acima, a Food and Drug Administration (FDA) recomenda testes para função hepática e exame oftalmológico a cada 6 (seis) semanas, nos primeiros 15 meses de uso da droga<sup>5,7</sup>.

A redução percentual média da colesterolemia da presente amostra para as Hiperlipidemias tipo IIa (21,88%) e IIb (21,41%), está de acordo com dados da literatura em que se observou redução em torno de 20% para os níveis de colesterol total sérico nas primeiras 3 semanas de tratamento<sup>2,27</sup>.

O que chama atenção no presente trabalho é que todos os pacientes já haviam sido tratados anteriormente com outras drogas hipocolesterolemiantes, sem terem reduzido os níveis plasmáticos de colesterol abaixo de 200 mg% e, com a administração da lovastatina, 46,66% da amostra atingiu níveis menores que estas cifras.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se que este é um estudo descritivo, não possuindo grupo controle, não se pode afirmar a eficácia da lovastatina nesta amostra e sim verificar que essa droga teve boa atuação sobre os níveis de colesterol plasmático em pacientes portadores de HFC, apresentando, também boa tolerabilidade.

Reina no momento grande entusiasmo com o uso da lovastatina, tornando-se interessante opção no tratamento dos tipos IIa e IIb de hiperlipidemias resistentes aos tratamentos habituais, reduzindo em 30% os níveis séricos de colesterol e apresentando apenas 1 a 2% de efeitos colaterais.

Dos resultados aqui apresentados, sugerimos estudos controlados que comprovem a lovastatina como fármaco de primeira escolha em pacientes portadores de HFC, quando a redução do peso associada à correção do sedentarismo e dieta pobre em gordura não conseguirem diminuir a colesterolemia para níveis desejáveis de 200 mg% ou menos, após 12 horas de jejum.

## ABSTRACT

Lovastatin, a potent inhibitor of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase, was utilized on the treatment of 15 patients exhibiting Types IIa and IIb Familial Combined Hyperlipemia (FCH). All of these patients had formerly followed a low cholesterol diet, presented an ideal weight, and had already used hypolipemiant pharmacological agents, during two months at least, without attaining cholesterolemia indexes equal to, or smaller than 200 mg%. Plasmatic cholesterol was dosed 20 days pre - and post - treatment using 200 mg lovastatin daily, a reduction of 21,88% for Type IIa hypercholesterolemia and 21,41% for Type IIb being obtained, respectively. No drug produced side effects were observed throughout thr duration of the study. Taking into consideration the results observed, and based on researched literature, the authors suggest this drug be ministered for the treatment of that FCH which is not managed through conventional means, and emphasize the need for further prospective and controlled studies.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BLOOD CHOLESTEROL - CONSENSUS CONFERENCE. Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. JAMA, v.253, n.14, p.2080-6, 1985.
02. BROW, S.M.; GOLDSTEIN, J.L.. As Hiperlipoproteinemias e outros Distúrbios do Metabolismo dos Lipídios. In: HARRISSON - Medicina Interna. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984. v.1, cap.103, p.622-36.
03. CEKA, R; et al. Treatment of Familial Hypercholesterolemia using Mevacor. Initial experience. Cas Lek Cesk, v.128, n.21, p.661-3, May 19, 1989.
04. CHIARA, B.M.; et al. Resposta dos Lípidos e Lipoproteínas Plasmáticas à Administração de Lovastatina. Rev. Bras. Med., v.46, n.1/2, p.38-44, jan/fev, 1989.
05. CORTNER, J.A.; COATES, P.M. and GALLAGHER, P.R.; Prevalence and Expression of Familial Combined Hyperlipidemia in Childhood. Ped, p.514-19, apr, 1990.
06. COUTO, A.A.; OLIVEIRA, G.M.M.; CARNEIRO, R.D. Lovastatina no Tratamento da Hipercolesterolemia. Arq. bras. Med., v.63, n.01, p.1-2, jan/fev, 1989.
07. COUTHBERT, J.A.; EAST, C.A.; LIPSKY, P.E.. Normalization of LDL Receptor Function by Lymphocytes of Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia after Treatment with Plasma Cholesterol Lowering agents. Am.J. Med., v.298, n.3, p.152-60, sep, 1989.

08. DIPALMA, J.R.; Lovastatin: Cholesterol-Lowering Agent. AFP Clin Pharmacol, v.36, n.6, p.189-92, dez, 1987.
09. GIANNINI, S.D.: O Elo Colesterol-Aterosclerose. Revisão do Tema à Luz de Novos Conhecimentos. Rev. bras. Med., V.VI, n.6, p.207-13, dez, 1987.
10. GORDON, T; et al Hight Density Lipoprotein as a Protective Factor Against Coronary Heart Disease. Am. J. Med., v.62, p.707-13, may, 1977.
11. HALPERN, A.. Obesidade. Rev.bras.Clin.Terap., v.XV, n.7 , p.19-33, 1986.
12. HAVEL, R.J.; et al. Lovastatin (mevinolin) in the Treatment of Heterozigous Familial Hypercholesterolemia. A Multi-center Study, Ann. Intern. Med., v.107, n.5, p.609-15, nov, 1987.
13. HAVEL, R.J.; KANE, J.P.. Therapy of Hyperlipidemie States. Ann. Rev. Med., v.33, p.417-33, 1982.
14. HENRY, R.J.; CANNON, D.C.; WINKELMAN, J.W.. In. Clinical Chemistry, Principles and Technics, New York, 1974.
15. ILLINGWORTH, D.R.. Drug Therapy of Hypercholesterolemia. Clin. Chem., v.34, n.83, p.123-32, 1988.
16. ILLINGWORTH, D.R.. Comparative Effecacy of Once Versus Twice Daily Mevinolin in the Therapy of Familial Hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther, v.40, n.3, p.338-43, sep, 1986.
17. ILLINGWORTH, D.R.. Long Term Administration of Lovastatin in the Treatment of Hypercholesterolemia. Eur. Heart. J., v.8, p.103-11, 1987.
18. MALLOY, M.J.; et al. Complementari of Colestipol, Niacin and Lovastatin in Treatment of Severe Familial Hypercholesterolemia. Ann. Intern. Med., v.107, p.616-23, 1987.



19. QUINTÃO. E.C.R.. Colesterol: o que se deve saber; Rev. Bras. Med., v.45, n.4, p.107-11, apr, 1988.
20. ROYER, E.M.; et col. Ann. Brochem, v.29, n.405, p.53, 1969.
21. STEIN, E.; et al. Effects of Simvastatin and Cholestyramine in Familial and Nonfamilial Hypercholesterolemia. Arch. Intern. Med., v.150, p.341-45, feb, 1990.
22. THERAPEUTIC Response to Lovastatin (Mevinolin) in Nonfamilial Hypercholesterolemia. A Multicenter Study. JAMA, v.256, n.20, p.2829-34, nov, 1986.
23. VIEIRA, S.. O teste t. In \_\_\_\_\_. Introdução à Bioestatística. Rio de Janeiro. Editora Campus, 1980. 294p. cap.13, p. 205-21.
24. VIEIRA, S.. Medidas de dispersão ou de variabilidade para uma amostra. In. \_\_\_\_\_. Introdução à Bioestatística. Rio de Janeiro. Editora Campus, 1980. 294p. cap.4, p.65-75.

**TCC  
UFSC  
CM  
0223**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC CM 0223**

**Autor: Eing, Débora Brand**

**Título: Ação hipocolesteremiante da lo**



972814341

Ac. 253412

**Ex.1 UFSC BSCCSM**