

## Estudo aberto de avaliação da eficácia e tolerância da atorvastatina na correcção do perfil lipídico

The efficacy of Atorvastatin in correcting the lipid profile - An open evaluation study

José Manuel Silva\*

### Resumo

A redução dos níveis elevados de colesterol, particularmente com as estatinas, representa um dos benefícios clínicos mais importantes na prevenção da doença cardiovascular. Em Portugal, são escassos grandes estudos com fármacos hipolipemiantes, pelo que se considerou de interesse avaliar a eficácia e tolerância da atorvastatina, nas doses de 10 e 20 mg/dia, no tratamento de doentes dislipidémicos nacionais. Seleccionaram-se doentes ambulatoriais com idade compreendida entre os 18 e os 70 anos, sendo o nível de risco dos doentes classificado de acordo com as normas da Sociedade Europeia de Aterosclerose vigentes na altura do desenho do presente estudo. Dezassexes centros participaram neste ensaio aberto. Foram seleccionados 208 doentes, tendo 191 iniciado a medicação do estudo; 3 destes doentes abandonaram por eventos adversos.

Verificou-se uma diferença amplamente significativa nos valores dos parâmetros do perfil lipídico entre as visitas V2 (basal) e V3 (final do período de um mês com 10 mg/dia de atorvastatina), observando-se uma redução dos valores em 25,2%, 32,2% e 23,3%, respectivamente no colesterol total, LDL e triglicéridos ( $p < 0,001$ ). Em 17% dos doentes foi necessário duplicar a dose da atorvastatina de 10 para 20 mg diários, com a finalidade de tentar atingir os objectivos para o respectivo nível de risco cardiovascular, tendo-se registado uma descida adicional, relativamente ao valor de V3, de 10,0% para o colesterol total e de 13,3% para o C-LDL.

\*Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra  
Assistente Hospitalar de Medicina Interna  
Investigador e redactor do artigo, pelo grupo de investigadores do ATV-P-98001\* (indicados em apêndice no final do artigo)  
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 30/10/01

Durante o tratamento com 10 mg/dia, nos doentes com C-HDL inferior a 35 mg/dl ( $n=14$ ) assistiu-se a um aumento médio deste parâmetro em 35% ( $p=0,013$ ), enquanto em todos os doentes com C-HDL inferior a 40 mg/dl ( $n=37$ ) a melhoria foi de 15% ( $p < 0,001$ ).

Este estudo, em doentes dislipidémicos nacionais, permitiu concluir pela excelente eficácia e tolerância da atorvastatina na descida do C-LDL e na subida dos valores baixos do C-HDL.

Palavras chave: Atorvastatina, eficácia, colesterol, HDL

### Abstract

The reduction of cholesterol, mainly with statins, achieves one of the most important benefits in cardiovascular disease prevention. In Portugal, large studies with hypolipidaemic drugs are scarce. Therefore we considered it important to conduct a study to evaluate the efficacy and tolerability of atorvastatin (10 and 20 mg/day) in Portuguese dyslipidaemic patients. In 16 centres, 208 ambulatory patients, 18-70 years old, were selected and classified according to the levels of risk defined by the guidelines of the European Atherosclerosis Society valid at the study time. Of the 191 who started medication, three abandoned treatment because of adverse events.

There were highly significant differences in lipid values between visit V2 (basal) and V3 (one month after 10 mg/day of atorvastatin). Total cholesterol was reduced by 25.2%, LDL cholesterol by 32.2%, and triglycerides by 23.3% ( $p < 0.001$ ). In 17% of the patients it was necessary to double the dose of atorvastatin, in order to try to achieve the cholesterol goals of the respective cardiovascular risk level, and comparing to V3 levels, total cholesterol decreased more 10.0% and the LDL cholesterol more 13.3%. With the 10 mg dose, HDL cholesterol increased by 35% ( $p=0.013$ ) in patients with a basal level under 35 mg/dl ( $n=14$ ), and by 15% ( $p < 0.001$ ) in all patients with a basal level under 40 mg/dl ( $n=37$ ).

This study, in Portuguese dyslipidaemic patients, confirmed the excellent efficacy and tolerability of atorvastatin in decreasing LDL cholesterol levels and in increasing low HDL cholesterol levels.

Key words: Atorvastatin, efficacy, cholesterol, HDL

### Introdução

A doença coronária é a principal causa de morte nos países ocidentais, sendo a hiperlipidemia um dos princi-

pais factores de risco cardiovascular. W. Roberts<sup>1</sup> considera mesmo o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) como o único factor de risco independente de doença aterosclerótica, do qual dependeriam os restantes factores de risco *major*, como o colesterol das lipoproteínas alta densidade (C-HDL), o sexo masculino, o tabagismo, a hipertensão arterial, a diabetes, a obesidade e a história familiar. Efectivamente, factores como a hipertensão arterial, o tabagismo e outros não levarão ao desenvolvimento de aterosclerose significativa na ausência de valores de C-LDL superiores a 140-150 mg/dl<sup>1</sup>. Por isso mesmo, a redução dos níveis elevados de colesterol representa um dos benefícios clínicos mais importantes no combate à doença cardiovascular, tanto em prevenção primária, como em prevenção secundária, particularmente com as estatinas<sup>2,3</sup>.

As estatinas são fármacos que inibem a reductase da HMG-CoA, a enzima que catalisa a síntese do mevalonato, o principal passo limitante na cadeia de síntese de colesterol. Pelo seu mecanismo de acção conseguem, de entre todos os hipolipemiantes, as reduções mais marcadas do C-LDL, aceitando-se actualmente a existência, em termos genéricos, de um efeito de classe<sup>4,5</sup>. A atorvastatina, uma das moléculas mais recentes da classe das estatinas, tem demonstrado, na maioria dos estudos, que, em doses comparáveis, é uma das mais eficazes neste desiderato<sup>6-11</sup>, função do seu prolongado tempo de semi-vida, muito superior ao das outras estatinas actualmente disponíveis.

Atendendo a que a redução do risco de mortalidade por doença coronária isquémica é proporcional à redução efectiva do colesterol total (CT)<sup>3,12</sup>, a que um cada vez maior número de doentes sofre algum tipo de intervenção hipolipemiente e à escassez de estudos alargados em populações portuguesas, considerou-se do máximo interesse e importância a realização dum estudo de eficácia e tolerância da atorvastatina, nas doses de 10 e 20 mg/dia, aquelas que serão mais frequentemente utilizadas, numa amostra de doentes dislipidémicos nacionais.

## Metodologia

### Objectivo do estudo

Este estudo teve como finalidade avaliar, em portugueses, a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da atorvastatina, nas doses de 10 e 20 mg/dia, no tratamento das dislipidemias. Pretendeu-se, ainda, avaliar a eficácia na redução do C-LDL em função do risco cardiovascular inicial, do valor de C-HDL inicial (C-HDL < 35 mg/dl e C-HDL ≥ 35 mg/dl), do doente ter ou não sido previamente medicado com fármacos hipolipemiantes e em função do índice de massa corporal (IMC < 27 kg/m<sup>2</sup>). A análise de eficácia, através do perfil lipídico, incluiu a comparação dos valores basais e finais do colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos (TG).

O nível de risco dos doentes foi classificado de acordo com as normas da Sociedade Europeia de Aterosclerose,

adaptadas à realidade nacional<sup>13</sup>, vigentes na altura do desenho do presente estudo. Foram considerados como tendo risco elevado os doentes com doença coronária ou vascular periférica, ou com CT superior a 300 mg/dl, ou ainda com CT de 200 a 300 mg/dl e com dois ou mais factores de risco; com risco moderado se tinham o CT entre 200 e 300 mg/dl e um factor de risco não lipídico ou o C-HDL inferior a 39 mg/dl; com risco baixo se não apresentavam doença cardiovascular, o CT variava entre 200 e 300 mg/dl e não tinham outros factores de risco.

Para a determinação da eficácia da atorvastatina, avaliou-se se os doentes atingiram os objectivos então definidos nas *guidelines* como alvo para os valores do C-LDL, consoante o seu nível basal de risco coronário, acima referenciado<sup>13</sup>. Nos doentes com risco elevado, o valor a atingir era de 115-135 mg/dl; nos doentes com risco moderado, as *guidelines* recomendavam 135-155 mg/dl; nos doentes com risco baixo considerava-se como valor aceitável um C-LDL entre 155 e 175 mg/dl.

### População e desenho do estudo

Seleccionaram-se doentes ambulatoriais, com idade compreendida entre os 18 e os 70 anos e cujo perfil lipídico cumprisse os seguintes critérios: colesterol total ou triglicéridos superiores a 200 mg/dl e/ou C-LDL superior a 175 mg/dl e nenhum factor de risco não lipídico, desde que sem doença coronária, ou superior a 155 mg/dl e um outro factor de risco, ou superior a 135 mg/dl se associado a dois ou mais factores de risco, doença coronária, doença vascular periférica ou hipercolesterolemia familiar.

Excluíram-se do estudo doentes com hiperlipidemia por causas secundárias, com doença cardiovascular nos 6 meses anteriores ao estudo, mulheres grávidas ou com potencial reprodutivo, doentes com insuficiência renal (creatinina superior a 2 mg/dl) ou hepática, doentes com níveis de transaminases glutâmico-pirúvica (TGP) e glutâmico-oxalacética (TGO) duas vezes superiores ao normal ou níveis de creatina fosfoquinase (CK) três vezes superiores ao limiar de referência, terapêutica concomitante com eritromicina, ciclosporina, imunossuppressores, corticóides ou antifúngicos, ou com antecedentes de sensibilidade aos hipolipemiantes, e doentes que não oferecessem garantias de uma participação esclarecida, que tivessem participado noutro estudo clínico nos dois meses anteriores, que tivessem doado sangue nas últimas quatro semanas, ou que consumissem álcool ou drogas.

Tratou-se dum estudo multicêntrico, aberto, não comparativo, que decorreu em três fases: 4 semanas iniciais sem tratamento farmacológico, mas com dieta hipolipemiente, da visita V1 à V2, 4 semanas de tratamento com atorvastatina na dose de 10 mg/dia, iniciada na visita V2, e um segundo período de 4 semanas com uma dose de 20 mg/dia, iniciada na visita V3, para os doentes que não atingissem os objectivos de eficácia acima definidos.

O perfil lipídico e as análises de segurança foram efectu-

ados no laboratório de cada um dos centros que participaram do estudo. Definiu-se hipertensão arterial para valores superiores ou iguais a 140/90 mmHg e obesidade como um índice de massa corporal superior ou igual a 27 kg/m<sup>2</sup>. O grau de actividade física foi avaliado subjectivamente, pelos próprios doentes, de entre inactividade, actividade moderada e actividade intensa.

O protocolo foi aprovado pelas Comissões de Ética e Administrações de cada hospital e todos os doentes assinaram um consentimento informado.

O estudo decorreu de Dezembro de 1998 até Março de 2000.

### Análise estatística

A análise estatística incluiu uma descrição das diferentes variáveis consideradas, através de parâmetros de tendência central e dispersão (média, desvio padrão, erro padrão, máximo, mínimo, mediana) ou análise de frequências. Para a análise comparativa utilizou-se o teste Qui-quadrado e o teste de t, a um nível de significância de  $\alpha = 0,05$ . A relação entre variáveis contínuas, quando efectuada, analisou-se por regressão linear simples.

### Resultados

Participaram neste estudo 16 centros, correspondendo a um total de 208 doentes. Deste conjunto inicial, 88% (184 doentes) finalizaram o estudo, verificando-se uma taxa de abandonos de 12% (24 doentes): 17 doentes não iniciaram medicação (11 deles não cumpriam os critérios de entrada), quatro doentes perderam-se para o *follow-up* e três abandonaram o estudo por eventos adversos. Dos 184 doentes que completaram o estudo, 83 pertenciam ao grupo de risco elevado, 31 ao grupo de risco moderado e 70 ao grupo de baixo risco.

A distribuição dos doentes por sexos foi relativamente equitativa, embora o sexo feminino apresentasse uma ligeira predominância, representando 56,3% do total. Relativamente à distribuição por raça, a quase totalidade dos doentes era caucasiana (95,7%). O factor de risco mais preponderante foi a hipertensão arterial, afectando mais de metade dos doentes, com uma prevalência de 54,2%. A inactividade (43%) e a obesidade (37%) surgiram como o segundo e terceiro factores de risco cardiovascular mais representados. O IMC apresentou um padrão de distribuição normal, com uma média de 27,6±0,274 kg/m<sup>2</sup>.

Relativamente ao perfil de tolerância, concluiu-se não existirem diferenças estatisticamente significativas nos valores médios dos parâmetros laboratoriais, nomeadamente a nível da TGO, TGP e CK, entre o início e o fim do estudo, nem qualquer elevação individual para valores duas vezes acima do normal. Reportou-se um número total de 11 eventos clínicos adversos, em oito doentes, representando 3,8% da população estudada. Com uma única citação para cada uma, apurou-se a referência a cansaço, confusão mental, discinesia biliar, dores abdominais, gastrite, Hipertensão

Arterial, infecção urinária, mal estar epigástrico, micose vaginal e mialgias, estas última em dois casos. Verificaram-se três abandonos (12,5% dos abandonos; 1,6% dos 191 doentes que iniciaram a medicação) por eventos adversos: um doente por dores abdominais, um doente por confusão mental e um doente por mal estar epigástrico.

Verificou-se uma diferença significativa nos valores dos parâmetros do perfil lipídico, entre V2 (basal) e V3 (final do período com 10 mg/dia de atorvastatina) (*Quadro I*). No colesterol total, LDL e triglicéridos, com a dose de 10 mg/dia de atorvastatina, observou-se uma redução dos valores em 25,2%, 32,2% e 23,3%, respectivamente. A maior descida do C-LDL foi registada numa doente de 58 anos, que viu o seu C-LDL passar de 301 para 111 mg/dl, uma redução de 63%. Nos valores de HDL registou-se um aumento médio de 3,4% relativamente ao valor em V2, que era de 49,3 mg/dl.

Analisando os valores médios entre a V2 (basal) e V4 (20 mg), ou seja, os valores referentes apenas aos 32 doentes que não atingiram os objectivos pré-definidos com uma dose diária de 10 mg, concluiu-se existirem alterações significativas em termos de redução nos valores de CT e C-LDL ( $p < 0,001$ ). Nestes doentes, relativamente a V2, houve um decréscimo de 25,5% no colesterol total e de 32,0% no valor médio de LDL (*Quadro II*). Com a duplicação da dose da atorvastatina de 10 para 20 mg diários, registaram-se diferenças significativas de V3 para V4 nos valores do colesterol total e das LDL, com reduções médias de 27,29 mg/dl ( $p = 0,008$ ) (de 274,23 para 247,9 mg/dl) e 24,07 mg/dl ( $p = 0,004$ ) (de 180,7 para 157,1 mg/dl), respectivamente, representando uma descida adicional, relativamente ao valor de V2, de 8,2%, para o CT, e 10,4% para o C-LDL. Analisando-se o efeito da duplicação da dose da atorvastatina relativamente ao valor de V3, então a descida suplementar do CT foi de 10,0% e a do C-LDL de 13,3% (*Quadro III*). Nestes doentes, a variação do C-HDL e dos TG de V3 para V4 não foi significativa.

É de referir ainda, que os doentes que receberam uma dose de 20 mg apresentavam médias basais (V2) superiores aos que apenas fizeram a dose de 10 mg, relativamente aos valores de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Os valores de CT, C-LDL e TG mostraram-se significativamente diferentes entre as avaliações V2 e VF (visita final do doente, com 10 mg ou 20 mg, consoante tenha atingido os objectivos, ou não, com cada uma das doses) ( $p < 0,001$ ). As taxas de redução foram idênticas às observadas entre V2 e V3 (10 mg) e entre V2 e V4 (20 mg):

- relativamente ao CT verificou-se uma redução média de 72 mg/dl em cada doente (26,7%) e uma menor dispersão dos valores na visita final. De facto, 86,9% dos doentes passaram a ter valores de colesterol inferiores a 240,0 mg/dl, contrastando com os 27,4% da visita basal;
- os valores do C-LDL também diminuíram, observando-se um decréscimo médio de 60 mg/dl (34,2%) e uma redução na dispersão dos valores;

**Quadro I - Valores dos parâmetros do perfil lipídico nas visitas V2 (basal) e V3 (final do período de um mês com 10 mg/dia de atorvastatina, completado por todos os doentes que cumpriram o protocolo) (n=184 doentes).**

	Visita V2 média ± erro padrão	Visita V3 média ± erro padrão	variação de V2 para V3	P
CT (mg/dl)	276,2 ± 4,0	206,4 ± 3,6	↓ 25,2 %	p<0,001
C-LDL (mg/dl)	181,8 ± 3,5	123,2 ± 2,8	↓ 32,2 %	p<0,001
C-HDL (mg/dl)	49,3 ± 1,0	51,0 ± 0,9	↑ 3,4 %	p=0,017
TG (mg/dl)	223,8 ± 14,4	171,6 ± 9,4	↑ 23,3 %	p<0,001

– nos triglicéridos, as classes mais baixas aumentaram de frequência, nomeadamente a classe abaixo dos 150 mg/dl. Este deslocamento reflectiu uma diminuição média de 39 mg/dl dos valores de V2 (basal), o equivalente a um decréscimo de 23,0%.

Globalmente, a diferença observada nos valores de HDL não foi considerada significativa (p=0,073). De facto, a maioria das classes manteve-se aproximadamente com o mesmo número de doentes. Detectou-se um acréscimo médio de 1 mg/dl (3,5%) nos valores de HDL.

Avaliou-se o efeito da atorvastatina 10 mg/dia nos doentes com valores de C-HDL inferiores ao normal. Nos doentes com C-HDL < 30 mg/dl, o valor médio passou de 20,75 para 36,5 mg/dl, um incremento de 75,9% (a diferença não é estatisticamente significativa, pois este grupo contabilizava apenas quatro doentes). Nos doentes com C-HDL < 35 mg/dl (n=14), o valor médio subiu de 29,0 para 39,21 mg/dl, um aumento de 35% (p=0,013). Em todos os doentes com C-HDL < 40 mg/dl (n=37), a média deste parâmetro lipídico saltou de 33,97 para 40,05 mg/dl, uma melhoria de 15% (p<0,001). Verificou-se existir uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o valor inicial de HDL e a diferença observada neste parâmetro no final do estudo ( $\chi^2 = -0,405$ , p<0,001), traduzindo que o efeito positivo da atorvastatina sobre o C-HDL foi tanto maior quanto menor o valor inicial deste parâmetro lipídico.

Em termos de eficácia, avaliou-se o número de doentes que atingiram os valores de LDL estabelecidos como objectivo final, para os doentes medicados com 10 mg, 20 mg e no global. No total de doentes, observou-se uma taxa de sucessos igual a 82,6%. Dos indivíduos que não alcançaram os objectivos com uma dose de 10 mg/dia, 34,6% dos doentes acabaram por atingi-lo com a dose superior (20 mg). Assim, no final do estudo, a eficácia da atorvastatina traduziu-se numa taxa global de sucesso de 92,4%, numa análise por protocolo, e de 81,7%, numa análise em intenção de tratamento.

Verificou-se existir uma associação entre a eficácia e o risco cardiovascular basal dos doentes ( $\chi^2 = 8,3$ , p=0,016).

No grupo dos doentes que não atingiram os objectivos existia uma percentagem superior de doentes de alto risco, numa proporção de 1 : 1,6 (70% versus 42%).

Relativamente à análise da eficácia nos doentes que receberam ou não tratamento hipolipemiante anterior, concluiu-se que a proporção de doentes destes dois grupos não se distribuía de igual forma nos grupos de sucesso e insucesso ( $\chi^2 = 4,8$ , p = 0,03), existindo assim uma associação entre a eficácia e este factor. De facto, 76,4% dos doentes tratados com insucesso já haviam recebido tratamento anterior, contra 48,5% dos doentes que atingiram os objectivos finais e que já haviam recebido tratamento anterior.

Concluiu-se não existir uma associação estatisticamente significativa entre a eficácia do tratamento e o IMC. De igual forma, não se provou haver associação entre o valor de C-HDL e a eficácia da atorvastatina na redução do C-LDL ( $\chi^2 = 1,25$ , p = 0,26). A maioria dos doentes (93,3%) apresentava níveis de HDL superiores a 35 mg/dl, sendo assim natural que não se pudesse estabelecer tal associação.

## Discussão

No campo da prevenção cardiovascular, sempre que uma nova molécula, numa classe já existente, é posta à disposição da classe médica, são três as principais questões que se colocam. Terá o fármaco uma eficácia igual ou superior na redução dos eventos clínicos? Conseguirá um melhor controlo dos parâmetros laboratoriais intermédios, ou *surrogate endpoints*, aqueles que se podem avaliar a nível individual, com um custo favorável ao doente? Será o perfil de segurança sobreponível ao dos seus antecessores? Dentro dos nossos recursos, basicamente procurou-se uma resposta para as duas últimas interrogações, obviamente com as limitações inerentes a um estudo aberto, não comparativo. Quanto à primeira, ela já não pode ser testada nos clássicos estudos de prevenção versus placebo, eticamente irrepetíveis, estando a decorrer alguns estudos de comparação directa com outras estatinas. De qualquer modo, estudos como o AVERT<sup>14</sup>, o MIRACL<sup>15</sup> e o ASAP<sup>16</sup>,

**Quadro II - Valores dos parâmetros do perfil lipídico nas visitas V2 (basal) e V4 (final do período com 20 mg/dia de atorvastatina, realizado por 32 doentes).**

	Visita V2 média ± erro padrão	Visita V4 média ± erro padrão	P
CT (mg/dl)	332,9 ± 12,8	247,9 ± 10,4	p<0,001
C-LDL (mg/dl)	231,2 ± 10,4	157,1 ± 9,4	p<0,001
C-HDL (mg/dl)	50,5 ± 2,8	51,2 ± 1,7	p=0,81*
TG (mg/dl)	254,6 ± 32,2	209,4 ± 28,0	p=0,19*

\*valores estatisticamente não significativos

já confirmaram que a atorvastatina também é capaz de promover a regressão da aterosclerose e de reduzir a incidência de eventos clínicos cardiovasculares.

Aceitando-se actualmente a existência de um efeito geral de classe entre as estatinas<sup>4,5</sup>, como acontece com outras classes de fármacos, mesmo considerando as diferenças em termos farmacocinéticos, e atendendo a que a redução do risco de mortalidade por DCI é proporcional à redução efectiva do CT<sup>3,12</sup>, é importante conseguirem-se reduções consideráveis da colesterolemia com as doses *standard* de cada estatina, a fim de evitar o disparo dos custos da intervenção que, infelizmente, alguns doentes não conseguem suportar.

Este estudo mostrou, precisamente, uma excelente eficácia, em doentes portugueses com um leque variado de dislipidemias, logo com a dose inicial de 10 mg/dia de atorvastatina, a dose existente em cada comprimido deste fármaco, que promoveu uma redução de 32,2% do C-LDL. Este é um resultado sobreponível ao referido na literatura internacional, confirmando a atorvastatina como a estatina que, nas doses *standard*, consegue maiores reduções do C-LDL<sup>17,18,19</sup>. Neste grupo de doentes, foi de 63% a máxima redução do C-LDL conseguida com a dose de 10 mg/dia.

Um aspecto interessante, com a duplicação da dose diária da atorvastatina, é a redução adicional do C-LDL, uma excelente cifra de 10 a 13%, consoante o comparativo, superior ao valor médio de 5 a 7% referenciado na literatura<sup>10,20</sup>. Os doentes que, para tentar atingir os objectivos, viram ser necessário recorrer à dose de 20 mg/dia, eram fundamentalmente os de maior risco cardiovascular, por isso os objectivos eram os mais exigentes, e, provavelmente, seriam os mais refractários à terapêutica com estatinas, como indicia o facto de serem aqueles, numa maior percentagem, que já tinham sido tratados anteriormente com algum fármaco hipolipemiante. Vários factores podem explicar uma resposta às estatinas aquém das expectativas, entre os quais se contam uma menor aderência ao

tratamento, uma maior metabolização do fármaco a nível intestinal, níveis muito elevados de Lp(a), uma grande absorção intestinal de colesterol, ou diferentes tipos de mutações.

A eficácia global da atorvastatina foi de 92,4%, tendo-se atingido os objectivos pré-definidos, com uma dose de 10 mg, em 82,6% dos doentes. A eficácia global do tratamento mostrou-se dependente do nível do risco inicial do doente e do facto de o indivíduo já ter efectuado tratamentos anteriores com fármacos hipolipemiantes. No entanto, foi independente dos valores de HDL e do índice de massa corporal. Pode concluir-se que se verifica uma optimização do perfil lipídico com atorvastatina, na dose de 10 ou 20 mg, em cada 9 de 10 doentes com hiperlipidemia e outros factores de risco associados.

Apesar de serem percentagens muito interessantes de doentes controlados, a verdade é que não lhes atribuímos muita importância. Efectivamente, a percentagem de êxito, avaliada deste modo, depende do valor médio basal dos doentes e dos objectivos estabelecidos. Por exemplo, quanto mais baixo for o valor médio basal da amostra estudada, maior será a percentagem de êxito, o que permite a realização de estudos que garantam, à partida, bons resultados. Por isso mesmo, o factor mais importante para avaliar a eficácia duma estatina não reside na percentagem de doentes controlados num determinado estudo, mas sim na percentagem de redução média do valor do C-LDL.

A boa tolerância dos doentes à atorvastatina foi confirmada, com valores sobreponíveis aos referidos em estudos anteriores com placebo ou comparativos com outros hipolipemiantes<sup>7,9</sup>.

Não se pode deixar de chamar a atenção para a frequente associação de factores de risco nos doentes que participaram neste estudo, naturalmente também em função de se tratar de uma amostra seleccionada, o que reforça a necessidade do tratamento da dislipidemia. Salientamos este aspecto pelo impacto que tem no perfil global de risco de cada doente o parâmetro que determina o tipo de in-

**Quadro III - A duplicação da dose da atorvastatina de 10 para 20 mg diários (n=32 doentes) registou diferenças adicionais significativas de V3 para V4 apenas nos valores do colesterol total e LDL.**

	Visita V3 média	Visita V4 média	variação de V3 para V4	P
CT (mg/dl)	274,2	247,9	↓ 10,0 %	p=0,008
C-LDL (mg/dl)	180,7	157,1	↓ 13,3 %	p=0,004

tervenção a realizar. Pelas *guidelines* europeias actualmente em vigor, justifica-se a intervenção farmacológica num doente dislipidémico quando o seu perfil global de risco, ou seja, a probabilidade de sofrer um acidente cardiovascular, é igual ou superior a 20%, em dez anos<sup>21</sup>.

De salientar foi a redução dos triglicéridos em 23,3%, uma percentagem que confirma a importância das estatinas nalguns tipos de dislipidemias, nomeadamente na hiperlipidemia familiar combinada, devido à redução da secreção da apoproteína B que este tipo de fármacos promove. O efeito sobre os triglicéridos é uma função da eficácia de cada estatina na redução do C-LDL. Quanto maior a redução do C-LDL, maior a redução paralela dos triglicéridos<sup>22</sup>.

A muito modesta subida das HDL, tanto com 10 como com 20 mg de atorvastatina, merece uma abordagem particular. Muito se tem discutido sobre o reduzido efeito que a atorvastatina tem sobre o C-HDL, nomeadamente quando em comparação com outras estatinas, muitas vezes de um modo mais especulativo do que científico. Dois trabalhos, recentemente publicados, ajudam a compreender o metabolismo das HDL e algumas das prováveis razões para a reduzida subida das HDL neste estudo<sup>23,24</sup>.

Em primeiro lugar devemos dizer que o C-HDL médio era, à partida, perfeitamente normal, pelo que não era necessário subi-lo mais ainda. Considerando que cerca de metade da amostra era constituída por homens, podemos dizer que a média basal do C-HDL, e visto que se tratava de doentes dislipidémicos, era até inesperadamente elevada. Ora, tanto as várias estatinas como os fibratos mostram uma menor capacidade de elevação do C-HDL em indivíduos que o têm normal ou alto, do que em pessoas que o têm baixo<sup>19</sup>. Tudo isto é confirmado neste estudo. Os doentes com valores de C-HDL inferiores ao normal, aqueles que efectivamente necessitavam de melhorar esses valores, beneficiaram de uma muito marcada subida dos mesmos. Na realidade, nos doentes com C-HDL inferior a 35 mg/dl o seu valor médio aumentou 35%, enquanto nos doentes com C-HDL inferior a 40 mg/dl, a média deste parâmetro lipídico melhorou em 15%, verificando-se que o efeito da atorvastatina sobre o C-HDL foi tanto maior quanto menor o valor inicial deste parâmetro lipídico. Ou seja, o resultado do presente estudo não está em desacordo com o já espera-

do. Curiosos são os elevados níveis de C-HDL nesta amostra alargada e multicêntrica de doentes portugueses dislipidémicos. Estará isso relacionado apenas com os valores elevados de colesterol nestes doentes? Será que em Portugal os valores médios de C-HDL são particularmente elevados? Será que este é um dos factores que nos protege da doença coronária isquémica? Será que estes valores têm sobretudo a ver com as dificuldades laboratoriais para um doseamento correcto do C-HDL? Enfim, são algumas questões a que só um estudo epidemiológico poderá responder.

Em segundo lugar, não podemos deixar de chamar a atenção para o facto de não serem os valores absolutos do C-HDL os melhores representantes do grau de protecção individual, mas sim a cinética e a funcionalidade destas lipoproteínas, que são extremamente heterogéneas e diferem na estrutura e função. Por exemplo, entre os participantes com hipertrigliceridemia do estudo PROCAM e do Copenhagen City Heart Study, aqueles que tinham um C-HDL elevado revelaram um risco coronário superior aos que tinham um C-HDL intermédio<sup>19</sup>. Também numa população Belga, o quintil superior do C-HDL se mostrou associado a um excesso de mortalidade, comparativamente com os valores intermédios do C-HDL<sup>25</sup>. No outro extremo, a ausência de actividade alfa da LCAT na doença do Olho de Peixe, que está associada a uma virtual inexistência de C-HDL, não parece implicar doença aterosclerótica prematura. Os dados controversos de estudos em animais transgénicos para a lipase hepática demonstram a dificuldade de interpretar o significado para a aterogénese da subida do C-HDL com os estrogénios e da descida com a testosterona<sup>24</sup>.

Fazemos referência a todos estes dados, que seleccionámos entre múltiplos exemplos disponíveis, para justificar o cuidado na interpretação do significado duma elevação, ou duma diminuição, do C-HDL. E como é que as estatinas influenciam o C-HDL? Ainda não se sabe com toda a certeza. Poderá passar pela remodelagem das lipoproteínas de alta densidade, pela estimulação indirecta dos PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), pela inibição da CETP (cholesterol ester transfer protein), pela estimulação do SR-BI (scavenger receptor, classe B, tipo I), pela inibição do ABCA1 (ATP binding cassette transpor-

ter A1), etc.. No entanto, uma elevação do C-HDL em consequência da inibição da CETP pode associar-se a risco aterosclerótico aumentado, por comprometer uma das formas de transporte reverso de colesterol. Por outro lado, a inibição intracelular da síntese de colesterol pode estimular o SR-BI, o que resulta num aumento do catabolismo e *turnover* das HDL e parece ter um efeito anti-aterogénico, apesar duma potencial redução dos níveis de C-HDL. A diminuição do colesterol intracelular pode levar, igualmente, a uma natural diminuição da actividade dos ABCA1, que promovem o efluxo celular fisiológico de colesterol, com uma consequente diminuição do C-HDL, por aumento do seu catabolismo, o que tem um efeito indeterminado na aterogénese.

Considerando que a atorvastatina inibe a síntese intracelular de colesterol durante cerca de 24 horas, visto que tem uma semi-vida aproximadamente cinco a sete vezes superior à das outras estatinas, o que lhe confere uma maior eficácia hipocolesterolemizante, recordando-se que a eficácia duma estatina depende da dose utilizada, é natural que seja com a atorvastatina que se assista a uma mais marcada redução da actividade dos ABCA1, visto que não é necessário promover o efluxo celular de colesterol, e a uma mais intensa estimulação dos SR-BI, para aumentar a captação a fim de suprir as necessidades do metabolismo celular. Ambos estes mecanismos podem levar a uma redução do C-HDL, sem que isso tenha um efeito aterogénico, até pelo contrário. As células desenvolveram mecanismos altamente regulados para controlo da concentração intracelular de colesterol, que respondem às necessidades e aos equilíbrios de cada momento. Deste modo, pode entender-se que, nas doses mais elevadas, mais eficazes ainda na redução intracelular de colesterol, a atorvastatina possa levar a um aumento menos pronunciado do C-HDL do que outras estatinas, em doses correspondentes, podendo entender-se este fenómeno como um sinal da grande eficácia da atorvastatina na correcção das hipercolesterolemias<sup>23</sup>. Todas as razões acima apontadas são suficientemente poderosas para compreender o resultado da atorvastatina, neste e noutros estudos, sobre o C-HDL.

## Conclusões

Na população estudada, com a dose diária inicial de 10 mg de atorvastatina, o C-LDL reduziu-se em cerca de 32%, conseguindo-se, nos doentes em que foi necessária a duplicação da dose, uma diminuição adicional além dos 10%, um valor superior ao referenciado na literatura internacional.

Um resultado extremamente importante verificou-se nos doentes com C-HDL inferior a 35 mg/dl, nos quais se assistiu a um aumento deste parâmetro lipídico em 35%, enquanto em todos os doentes com C-HDL inferior a 40 mg/dl esse aumento foi de 15%, ambos os valores estatisticamente significativos.

A atorvastatina demonstrou, em doentes portugueses

com um variado leque de dislipidemias, uma excelente eficácia e tolerância, tanto com a dose de 10 como com a de 20 mg/dia, confirmando-se como uma óptima alternativa no armamentário terapêutico hipolipemiante.

## Apêndice

Colaboraram na realização deste ensaio os seguintes médicos:

Jacinto Gonçalves, J. Martins de Carvalho, João Viegas - H. Curry Cabral, Med.II; Eurico Gomes, Carlos Godinho, Mário Lázaro - H. D. de Faro; Cecílio Gouveia - I.C.P. Almada; Carlos Mendonça, J. Sieuve Afonso, Carlos Rabaçal - H. Reynaldo dos Santos, V.F. de Xira; M. Costa Matos - H. Conde Castro de Guimarães, Cascais; J. Reis Pereira, Afonso Fidalgo - H. Sousa Martins, Guarda; J. Neves Costa, A. Martins Baptista, Lurdes Venâncio - H. Curry Cabral, Med. I; Miguel Castelo Branco - H. D. da Covilhã; J. Paulo Araújo, Elisabeth Rodrigues - H. S. João; Pedro Henriques, João Carlos Alexandre - H. S. Teotónio, Viçeu; Seco Julião - H. D. Aveiro; José Manuel Silva. J. Pereira de Moura, Nuno Devesa, Paulo Carrola - H.U.C., Med.II; Helena Saldanha, Benilde Barbosa - H.U.C., Med. I; José Linder, Maria João Carvalho - Hosp. D. de Torres Novas; Lima Ferreira - H. de Stº. António; Mário Rui Ferreira, Teresa Alfaiate - H. dos Covões.

## Agradecimento

Aos laboratórios Pfizer, que forneceram a medicação e financiaram o estudo.

## Bibliografia

1. Roberts W. "Atherosclerotic risk factors - are there ten, or is there only one?". *Atherosclerosis* 1992; 152: 56-64.
2. LaRosa J, He J, Vupputuri S. "Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials". *JAMA* 1999; 282: 2340-2346.
3. Bucher H, Griffith L, Guyatt G. "Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions". *Circulation* 1999; 19: 187-195.
4. McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D, for the Evidence-Based Medicine Working Group. "XIX. Applying Clinical Trial Results. B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect". *JAMA* 1999; 282: 1371-1377.
5. Rubenfire M, Coletti A, Mosca L. "Treatment strategies for management of serum lipids: lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors". *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 95-116.
6. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the Curves Investigators. "Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
7. Lea A, McTavish D. "Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias". *Drugs* 1997; 53: 828-847.
8. Crouse J, Kastelein J, Isaacsohn J, Corsetti L, Liu M, Melino M, Mercuri L, O'Grady, Ose L. "A large, 36 week study of the HDL-C raising effects and safety of simvastatin versus atorvastatin". *Atherosclerosis* 2000; 151: 8-9.
9. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Talli G, Best J, West M, Sullivan D, Bracs P, Black D. "A multicenter,

- double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia". *Am J Cardiol* 1997; 80: 39-44.
10. Stein A. "New statins and new doses of older statins". *Curr Atheroscl Rep* 2001; 3: 14-18.
  11. Gotto A, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fernández-Cruz A, Fruchart J-C, Kastelein J, Paoletti R. "The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease". New York: International Lipid Information Bureau 2000.
  12. Gould A, Rossouw J, Santanello N, Heyse J, Furberg C. "Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials". *Circulation*, 1998; 97: 946-952.
  13. Silva P S. "Guia prático para controlo dos factores de risco de doença coronária". Edição da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose.
  14. Pitt B, Waters D, Brown W, Boven A, Schwartz L, Title L, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick L. "Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease". *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
  15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, Andreas Zeiher A, Chaitman B, Leslie S, Stern T. "Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial". *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
  16. TJ Smilde, S van Wissen, H Wollersheim, MD Trip, JJP Kastelein, AFH Stalenhoef. "Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial". *Lancet* 2001; 357: 577-581.
  17. Knopp R. "Drug treatment of lipid disorders". *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
  18. Stein E. "Extending therapy options in treating lipid disorders. A clinical review of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor". *Drugs* 1998; 56 (suppl 1): 25-31.
  19. Silva P. "Estatinas: acções farmacológicas e características farmacocinéticas". *Revista da FML* 1999; 4 (supl 5): 33-44.
  20. Silva J M. "Colesterol, Lípidos e Doença Vascular". Ed. LIDEL 2000.
  21. Wood D, Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. "Recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice". *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
  22. Stein E, Lane M, Laskarzewski P. "Comparison of statins in hypertriglyceridemia". *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 66B-69B.
  23. Silva JM. "Statins, High-Density Lipoprotein, and the Low-Density Lipoprotein/High-Density Lipoprotein Ratio". *American Journal of Cardiology* 2000; 86: 593-594.
  24. Eckardstein A, Assmann G. "Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol?". *Curr Op Lipidol* 2000; 11: 627-637.
  25. De Backer G, De Bacquer D, Kornitzer M. «Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol». *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S1-S6.