

Terapia Combinada de Colestiramina e Inibidores da HMG-CoA Redutase na Prevenção Secundária da Doença Coronária

José Paulo Novazzi, Leonor do Espírito Santo de Almeida Pinto, Caio Auriemo,
Tania Leme da Rocha Martinez

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar as alterações obtidas no perfil lipídico de coronariopatas dislipidêmicos, após a adição de colestiramina, em pacientes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase, e que não atingiram os valores ideais de LDL-colesterol.

Métodos - Vinte coronariopatas (12 submetidos à revascularização do miocárdio, 3 à angioplastia coronária e 5 mantidos sob tratamento clínico), com média de idade de 60,78 anos, que já realizavam dieta hipolipemiante e eram medicados com lovastatina 20mg/dia ou simvastatina 10mg/dia, receberam também colestiramina na dose de 8 a 16g/dia durante 8 semanas, com o objetivo de reduzir LDL-colesterol para valores inferiores a 100mg/dl.

Resultados - Houve significativa redução do colesterol total (valor médio inicial 239,52mg/dL e ao final 199,00mg/dL), obtendo-se um decréscimo percentual médio de 16,92%. O valor médio de LDL-colesterol também se reduziu, significativamente, de 172,73mg/dL para 118,26mg/dL, com decréscimo percentual médio de 31,53%. A trigliceridemia média aumentou, ainda dentro da faixa de referência normal, de 145,05mg/dL para 162,00mg/dL, (diferença percentual média de 11,69%). Houve significativa aumento da fração HDL-colesterol de um valor médio inicial de 38,00mg/dL para um valor médio final de 48,21mg/dL (diferença média percentual 26,87%). Não houve efeitos adversos que impedissem a continuidade do tratamento.

Conclusão - A associação de colestiramina a doses baixas de vastatinas em pacientes com hipercolesterolemia primária e de alto risco coronário é uma boa opção terapêutica, podendo atingir benefícios sobre o perfil lipídico semelhantes àqueles obtidos quando esses fármacos são utilizados, isoladamente, ou em associação, e em doses mais elevadas.

Palavras-chave: colestiramina, inibidores da HMG-CoA redutase, prevenção secundária

Combined Therapy with Cholestyramine and HMG-CoA Reductase Inhibitors in Secondary Prevention of Coronary Disease

Purpose - To evaluate lipid profile changes associated with cholestyramine addition in hypercholesterolemic patients with established coronary heart disease under treatment with HMG-CoA reductase inhibitors that had not achieved the ideal value of LDL-cholesterol.

Methods - Twenty patients with coronary heart disease, (12 submitted to coronary artery bypass grafts, 3 to coronary angioplasty and 5 maintained under clinical management) with mean age of 60.78 years old, who were under hypolipemic diet and were medicated with lovastatin 20mg/d or simvastatin 10mg/d, received cholestyramine, doses ranging from 8 to 16g/day during 8 weeks, aiming to reduce LDL-cholesterol to values less than 100mg/dL.

Results - There was a significant reduction of total cholesterol, from initial mean value of 239.52mg/dL to final mean value of 199.00mg/dL, with a mean reduction of 16.92%. The mean value of LDL-cholesterol was also reduced significantly from 172.73mg/dL to 118.26mg/dL, with a mean reduction of 31.53%. Mean triglyceridemia increased, still within the normal reference values, from 145.05mg/dL to 162.00mg/dL, and the mean difference was 11.69%. There was a significant increase of HDL-cholesterol fraction from an initial mean value of 38.00mg/dL to a final mean value of 48.21mg/dL, mean difference of 26.87%. Side effects were not frequent, and did not interfere in the duration of the study.

Conclusion - The association of cholestyramine to HMG-CoA reductase inhibitors, both in low doses, in patients with primary hypercholesterolemia and high coronary risk is a good therapeutic option that can reach benefits on the lipid profile similar to those obtained when these drugs are used in association or separately in higher doses.

Key-words: cholestyramine, HMG-CoA reductase inhibitors, secondary prevention

Arq Bras Cardiol, volume 70 (nº 3), 155-158, 1998

Entretanto, para que o valor ideal de LDL-colesterol preconizado na prevenção secundária da DAC seja atingido, com freqüência, são necessárias altas doses de medicamentos hipolipemiantes^{3,4}. Essa abordagem agressiva das dislipidemias pode, algumas vezes, ser inviabilizada ora por efeitos adversos, ora pelos custos.

A associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação aumenta o efeito terapêutico final, podendo levar a expressivas e benéficas modificações do perfil lipídico, mesmo quando utilizados em doses menores do que na terapêutica unimedicamentosa.

A colestiramina, por ser uma substância desprovida de efeitos adversos sistêmicos relevantes, torna segura a associação com outros hipolipemiantes. Quimicamente, é um cloreto de uma resina básica de intercâmbio aniônico, não absorvível pelo trato gastrointestinal. Liga-se a ácidos biliares, promovendo o aumento da eliminação fecal e sua menor reabsorção. Com a redução do aporte hepático de ácidos biliares, sua formação é estimulada a partir de colesterol livre. A concentração de colesterol livre no hepatócito cai e receptores de membrana que captam lipoproteínas ricas em colesterol são sintetizados, visando restituí-la. Com a captação hepática dessas lipoproteínas, via receptor de LDL, a colesterolemia se reduz⁵.

As vastatinas são inibidoras por competição da HMG-CoA redutase, enzima implicada na conversão de acetato em ácido mevalônico na cadeia de reações químicas, que ocorrem para a síntese de colesterol. Com a redução da quantidade de colesterol formado no hepatócito ocorre maior síntese de receptores de membrana que captam lipoproteínas ricas em colesterol, as quais se reduzem na circulação⁵.

O intuito deste trabalho foi avaliar quais os benefícios obtidos sobre o perfil lipídico de pacientes de alto risco coronário com a associação de uma resina seqüestrante de ácidos biliares e uma vastatina. Foram considerados a eficácia da terapêutica combinada nas doses adotadas e seus efeitos adversos.

Métodos

Foram selecionados para este estudo aberto, consecutivo e unicêntrico 20 pacientes - 14 (70%) homens e 6 (30%) mulheres - portadores de hipercolesterolemia primária e DAC que, há mais de 6 meses, já realizavam tratamento dietético (dieta fase I da Associação Americana de Cardiologia) e medicamentoso hipolipemiante com vastatinas em doses preconizadas como iniciais (lovastatina 20mg/dia ou

Colesterol total	239,52±31,03
Triglicérides	145,05±40,39
HDL-colesterol	38,00±7,43
LDL-colesterol	172,73±32,02

sinvastatina 10mg/dia), e que não haviam atingido as metas de LDL-colesterol estipuladas para a prevenção secundária da DAC conforme recomendações do *National Cholesterol Education Program* e do Consenso Brasileiro de Dislipidemias^{3,4}.

Com o objetivo de avaliar quais os benefícios que poderiam ser obtidos sobre o perfil lipídico com a associação de uma resina seqüestrante de ácidos biliares ao tratamento já realizado, esse grupo de pacientes foi avaliado clínica e laboratorialmente antes da administração de colestiramina (T0), e depois de 4 (T4) e 8 (T8) semanas da introdução desse medicamento.

Durante a avaliação clínica, verificou-se que a população estudada era constituída de indivíduos com outros importantes fatores de risco, além da dislipidemia, ou seja: 11 (55%) eram hipertensos, um (5%) era tabagista, dois (10%) eram obesos (índice de massa corpórea (IMC) >30kg/m²), 12 (60%) eram homens com mais de 45 anos, quatro (20%) eram mulheres com mais de 55 anos e 6 (30%) eram indivíduos com antecedente familiar de DAC precoce. O exame físico dos 20 pacientes era normal, a média das idades de 60,78±7,26 anos e o IMC médio de 26,25±4,21kg/m².

Em relação ao tratamento da coronariopatia, 12 (60%) pacientes haviam sido submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, três (15%) à angioplastia coronária e cinco (25%) recebiam, exclusivamente, tratamento clínico.

A avaliação laboratorial consistiu na coleta de sangue para realização de: hemograma completo, glicose, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, gama-GT, creatino-fosfoquinase, colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, tiroxina livre e hormônio tireoestimulante. O valor de LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald⁶. Os valores médios iniciais das diferentes variáveis lipídicas encontram-se na tabela I. Os demais exames laboratoriais realizados foram normais.

Após a seleção, os 20 pacientes receberam colestiramina na dose de 8g ao dia (4g após o café e jantar) sendo reavaliados depois de quatro semanas quando a dose de

	T0	T4	T8	D 4 %	D 8 %
Colesterol total	239,52±31,03	188,10±33,25	199,00±28,92	-21,47*	-16,92 *
Triglicérides	145,05±40,39	125,10±55,03	162,00±59,82	-13,75**	11,69**
HDL-colesterol	38,00±7,43	39,63±6,93	48,21±10,42	4,29#	26,87***
LDL-colesterol	172,73±32,02	123,47±32,67	118,26±30,71	-28,52*	-31,53*

*p<0,0001; ** p<0,003; *** p<0,001; # não significante.

colestiramina foi dobrada (8g após o café e jantar) naqueles onde o valor de LDL-colesterol desejado (100mg/dL) não havia sido atingido.

Os critérios para a interrupção do estudo foram a ocorrência de efeito colateral grave, doença que exigisse terapêutica não permitida pelo protocolo, alterações laboratoriais importantes ou gravidez.

Na análise estatística comparamos as diferenças percentuais médias das variáveis lipídicas no decorrer do estudo em relação às condições basais prévias à introdução da colestiramina. O limite de significância estatística foi estabelecido para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 20 pacientes que iniciaram a avaliação, apenas um não a completou por razões pessoais. As médias e desvios-padrão de colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol e LDL-colesterol dosados nos diferentes períodos de avaliação (T0, T4 e T8) e as diferenças médias percentuais entre a 4ª (D 4%) e 8ª (D 8%) semanas em relação ao período prévio à introdução da resina encontram-se na tabela II. Houve significativa redução de colesterol total e LDL-colesterol após quatro e oito semanas da introdução da resina. A fração HDL-colesterol aumentou, significativamente, após oito semanas de tratamento. Os triglicérides foram reduzidos, significativamente, depois de quatro semanas e aumentaram depois de oito semanas da introdução da colestiramina, porém, sempre com os valores médios inferiores aos valores de referência.

Considerando valores absolutos de LDL-colesterol, dos 19 pacientes que concluíram o estudo, verificamos que 7 (36,84%) atingiram valores ideais, ou seja, menores que 100mg/dL. Desses pacientes, quatro (21,05%) utilizaram 8g de colestiramina, enquanto três (15,79%) necessitaram 16g da resina ao dia. Oito (42,11%) pacientes tiveram redução de LDL-colesterol para valores entre 100 e 129mg/dL e quatro (21,05%) pacientes mantiveram valores superiores a 130mg/dL, mesmo com a administração de 16g de colestiramina ao dia.

Nenhum paciente deixou o estudo em decorrência de efeitos adversos de qualquer uma das drogas utilizadas. Quatro (21,05%) casos referiram constipação intestinal que melhorou após orientação dietética e utilização de laxativos à base de fibras. Seis (31,58%) pacientes apresentaram discretas elevações de creatinofosfoquinase, sendo que em nenhum deles, os valores foram superiores a três vezes o valor considerado normal ou qualquer queixa clínica fosse referida. Em dois (10,53%) pacientes, do mesmo modo assintomáticos, houve aumento de transaminases hepáticas não superior a uma vez e meia o valor normal. Não houve variações de importância clínica nos demais parâmetros laboratoriais avaliados.

Discussão

Estudos angiográficos realizados nas últimas décadas, nos quais se realizou intervenção dietética e farma-

cológica sobre os níveis elevados de colesterol em pacientes coronários mostraram que ao lado de pequenas modificações nas lesões ateroscleróticas coronárias verificavam-se importantes reduções nos eventos cardiovasculares⁷⁻⁹.

Mais recentemente, ensaios clínicos envolvendo significativo número de coronariopatas e dislipidêmicos confirmaram os benefícios do tratamento dietético e medicamentoso na redução da recorrência de eventos coronários, mortalidade cardiovascular e mortalidade total^{1,2}.

O estudo ora realizado procurou abordar uma população onde, paralelamente à hipercolesterolemia, houvesse coronariopatia obstrutiva diagnosticada por cineangiocoronariografia. Esses pacientes, apesar de medicados com vastatina, ainda que em doses estabelecidas como iniciais, não haviam atingido o valor de LDL-colesterol de 100mg/dL preconizado como ideal na prevenção secundária da DAC^{3,4}.

A associação de colestiramina ao tratamento realizado proporcionou uma redução de colesterol total de 16,92% e de LDL-colesterol de 31,53% após oito semanas de tratamento.

Essas modificações são semelhantes às obtidas em estudos realizados em tratamento com um único medicamento em dose mais elevada, como no *National Heart Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention Study*, em que o tratamento unimedicamentoso com colestiramina na dose de até 24g instituído a pacientes coronários hipercolesterolêmicos, levou a reduções de 17% e 26%, respectivamente para colesterol total e LDL-colesterol¹⁰. Também no estudo STARS (*St Thomas Atherosclerosis Regression Study*) em que pacientes com características semelhantes aos nossos foram avaliados, o grupo que recebeu rigoroso tratamento dietético hipogorduroso associado a colestiramina apresentou reduções de colesterol total de 25% e de LDL-colesterol de 36%, discretamente superiores aos verificados em nosso trabalho¹¹.

Ainda, em relação a ensaios clínicos nos quais o tratamento unimedicamentoso foi realizado como 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) e no Care (*Cholesterol and Recurrent Events*) em que altas doses de vastatins foram utilizadas, as reduções de colesterol total foram respectivamente de 25% e 20% e de LDL-colesterol respectivamente de 35% e 28%^{1,2}. Esses resultados também são semelhantes aos verificados em nosso estudo com a associação medicamentosa de drogas em dose mais baixa.

Em relação a estudos nos quais foi realizada a associação de uma vastatina e uma resina, o estudo FATS (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*) avaliou um grupo de pacientes coronariopatas e dislipidêmicos que recebeu como tratamento a associação de lovastatina em doses de 40 a 80mg/dia e colestipol (uma resina sequestrante de ácidos biliares com eficácia semelhante a da colestiramina) na dose de 30g/dia, demonstrando reduções de 34% da colesterolemia e de 46% de LDL-colesterol, resultados superiores aos obtidos em nosso estudo¹², considerando-se as altas doses empregadas no estudo FATS.

Os triglicérides reduziram-se, significativamente, em 13,75% após quatro semanas e se elevaram também,

significativamente, em 11,69% após oito semanas da introdução da colestiramina. Habitualmente, a colestiramina pode elevar a trigliceridemia pela maior produção de VLDL-colesterol hepático. Em nosso estudo, as variações da trigliceridemia não tiveram qualquer significado clínico, pois, os valores obtidos situaram-se dentro da faixa de referência normal e, ainda, dentro do coeficiente de variações biológica e analítica atribuíveis a essa variável do perfil lipídico, que é de 20%⁴.

A fração HDL-colesterol elevou-se, significativamente, em 26,87% após oito semanas da introdução da resina. Em estudos em que foram utilizadas colestiramina ou vastatinas, isoladamente, o aumento dessa fração do perfil lipídico foi de cerca de 10%, enquanto que, quando se associou uma resina a uma vastatina, o incremento foi da ordem de 15%^{1,2,12}. O valor obtido em nosso estudo de 26,87%, semelhante aos observados quando se utiliza ácido nicotínico no tratamento das dislipidemias, pode ser atribuído a uma característica particular da amostra estudada.

Não observamos efeitos adversos importantes que

prejudicassem a aderência ao tratamento. A queixa de constipação intestinal referida por 21,05% dos pacientes relacionou-se, diretamente, à utilização da resina, entretanto foi totalmente reversível com orientação dietética e prescrição de laxativos naturais.

Considerando a redução percentual de LDL-colesterol, obtida em nosso estudo, com doses mais baixas de vastatinas e colestiramina que as utilizadas em outros trabalhos, envolvendo pacientes também de alto risco coronário, nossos resultados mostram-se bastante satisfatórios e nos permitem concluir que a associação dessas drogas com mecanismos de ação diferentes pode levar a reduções percentuais de LDL-colesterol semelhantes às observadas quando são utilizadas, isoladamente, ou em associação, e em doses mais elevadas.

A utilização de vastatinas e colestiramina, particularmente na formulação *light* desprovida de efeitos adversos gastrointestinais mais, freqüentemente, observados com a formulação convencional, mostra-se como uma boa opção terapêutica no tratamento da hipercolesterolemia primária¹³.

Referências

1. Sacks FM, Pfeffer MA, Lemuel AM, et al - The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996; 335: 1001-9
2. 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: 1383-9.
3. Expert Panel On Detection, Evaluation And Treatment Of High Blood Cholesterol. In: Adults - Summary of the Second Report of National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia - Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias. Detecção Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67: 109-28.
5. Witztum JL - Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemia. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 875-97.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS - Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972;18: 499-502.
7. La Rosa JC - Cholesterol lowering as a treatment for established heart disease. *Circulation* 1992; 85: 1229-35
8. Brown BG, Zhao XQ, Sacco E, Albers J - Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
9. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA et al - Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study - LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
10. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al - Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
11. Watts GF, Lewis B, Brubnt JNH, et al - Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramine in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study - STARS. *Lancet* 1992; 339: 563-7.
12. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al - Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high level of apo B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
13. Insull W, Marquis NR, Tsianco MC - Comparison of the efficacy of Questran Light to regular Questran in maintaining lowered plasma cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1991; 67: 501-5.