

# Comparação do Efeito de Dois Inibidores da HMG CoA Redutase sobre a Suscetibilidade da LDL à Oxidação

Vera Lúcia Portal, Emílio H. Moriguchi, José Luiz da Costa Vieira, Sadi Schio, Eduardo T. Mastalir, Fabiana Buffé, Eleni Borges Bortolini, Ricardo Santalucia Bruch, Rubem Rodrigues

Porto Alegre, RS - Carolina do Norte, EUA

**Objetivo** - Avaliar a diferença de tratamentos com fluvastatina e pravastatina na suscetibilidade da LDL à oxidação e nos níveis plasmáticos de colesterol total (CT), HDL-C, LDL-C e triglicerídeos (TG), em pacientes hipercolesterolêmicos portadores de doença aterosclerótica manifestada por doença arterial coronariana (DAC).

**Métodos** - Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 41 pacientes ambulatoriais com hipercolesterolemia (LDL-C >100mg/dL e níveis de triglicerídeos <400mg/dL em duas medidas) e DAC definida. Após 4 semanas de dieta Passo II da American Heart Association, os pacientes que preencheram os critérios de inclusão permaneceram com orientação dietética e foram randomizados em 2 grupos: o grupo fluvastatina (40mg/dia) e o grupo pravastatina (20mg/dia), para 24 semanas de tratamento. A avaliação da susceptibilidade da LDL à oxidação foi realizada através da formação de dienos conjugados induzida pelo cobre ( $Cu^{2+}$ ) e pelo sistema gerador de radicais livres 2'-2'-azobis 2-amidino propano hidrocloreto (AAPH). Os lipídios foram determinados por espectroscopia por ressonância nuclear magnética.

**Resultados** - Após 24 semanas, a fluvastatina e a pravastatina reduziram significativamente a susceptibilidade da LDL à oxidação, como visto pela diminuição do rate de oxidação (azo e Cu) e pelo prolongado lag time induzido pelo azo (azo lag), bem como pela redução do CT, do LDL-C e do TG e pela elevação no HDL-C, de forma significativa. Não houve diferença significativa entre as drogas com relação aos parâmetros.

**Conclusão** - Em pacientes hipercolesterolêmicos com DAC, a fluvastatina e a pravastatina reduziram a suscetibilidade da LDL à oxidação.

**Palavras-chave:** oxidação da LDL, vastatinas, hipercolesterolemia

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, Pontifícia Universidade Católica do RGS e Laboratório Weinmann - Laboratório de Lipoproteínas da Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, Carolina do Norte, Estados Unidos.

Correspondência: Vera Lúcia Portal - Serviço de Epidemiologia do IC/FUC - Av. Princesa Isabel, 395 - 90.620-001 - Porto Alegre, RS - E-mail: pesquisa@cardnet.tche.br / veraportal@bol.com.br

Recebido para publicação em 13/9/01

Aceito em 17/6/02

A aterosclerose é um processo inflamatório progressivo e multifatorial e envolve uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas que pode levar a eventos clínicos coronarianos, como infarto agudo do miocárdio, angina instável e morte súbita<sup>1,2</sup>. A relação causal entre a elevação no nível sérico do colesterol, principalmente o LDL colesterol (LDL-C), e a doença arterial coronariana (DAC) está bem estabelecida<sup>3-7</sup>.

Nos últimos anos, consolidou-se progressivo conjunto de informações de que a oxidação da partícula da LDL tem um papel importante na gênese da aterosclerose<sup>1,8-12</sup>. Estudos experimentais, *in vitro* e *in vivo*, mostram que a elevação isolada nos níveis de LDL-C, por si só, não explicaria a totalidade dos processos ligados à aterogênese<sup>13-17</sup>. As modificações oxidativas que a partícula sofre na íntima do vaso tornaram-se alvo para a captação pelos macrófagos com o posterior surgimento da célula espumosa<sup>18-20</sup>, primeiro passo para a formação das lesões iniciais na gênese da aterosclerose<sup>21,22</sup>.

Considera-se que parte do efeito benéfico obtido pelas vastatinas na redução dos eventos cardiovasculares<sup>3-7</sup>, além dos efeitos de redução da LDL-C, poderia ser devido à sua ação antioxidante, exercendo, assim, um efeito antiaterogênico<sup>23-39</sup>.

Por essa razão, conduzimos um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar a ação antioxidante de duas vastatinas, a fluvastatina e a pravastatina, comumente utilizadas na prática clínica como hipolipemiantes, para testar a hipótese de que essas drogas melhoram a suscetibilidade da LDL à oxidação.

## Métodos

O estudo foi realizado entre julho de 1998 e junho de 1999, no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, tendo sido o protocolo aprovado pelo conselho de ética da instituição. Todos os pacientes assinaram consentimento informado.

Um total de 258 pacientes hipercolesterolêmicos, de ambos os sexos, com doença arterial coronariana angiogra-

ficamente documentada, com idade entre 35 e 75 anos foram encaminhados para o estudo, sendo que, 45 pacientes consecutivos foram incluídos de acordo com os seguintes critérios: LDL-colesterol (LDL-C) >100mg/dL (mais do que 2 medidas) e triglicerídeos <400mg/dL; os pacientes diabéticos deveriam estar bem controlados com níveis de glicose plasmática estáveis (nível de glicose de jejum <110mg/dL) durante, pelo menos, 3 meses consecutivos.

Todos os 45 pacientes receberam orientação para seguir uma dieta passo II da American Heart Association (NCEP – ATP II) durante todo o estudo. Após as primeiras 4 semanas sob dieta, 41 pacientes que ainda permaneciam com LDL-C >100mg/dL foram randomizados em dois grupos, de modo duplo-cego: um grupo recebeu 40 mg/dia de fluvastatina (grupo fluvastatina) e outro, 20 mg/dia de pravastatina (grupo pravastatina). O período de seguimento foi de 24 semanas, com revisões clínicas e laboratoriais mensais. Se após um período de 4 semanas do início do tratamento com droga, o LDL-C ainda estivesse >100mg/dL, a dose da droga era dobrada na próxima visita. A cada visita de seguimento, os pacientes eram avaliados através de um questionário padrão com relação à adesão ao estudo, ocorrência de qualquer evento relevante e/ou de efeitos colaterais.

Critérios de exclusão - hiperlipidemia secundária, história de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico 3 meses antes da randomização, insuficiência cardíaca severa (NYHA classe III ou IV), fibrilação atrial aguda, dependência ao álcool, doença hepática (níveis de transaminases ou bilirrubinas maiores do que 2 vezes o nível normal), doença renal (creatinina >1.5mg/dL), pancreatite crônica, lúpus eritematoso sistêmico, porfiria, doença gastrointestinal severa, obesidade mórbida (>140% do peso corporal ideal). Uso de drogas, como outros hormônios além da terapia de reposição hormonal, imunossuppressores, vastatinas, ácido nicotínico e/ou resinas nas últimas 8 semanas e probucol e/ou fibratos nas últimas 12 semanas.

A pressão arterial era medida com os pacientes sentados após, no mínimo, 5min de repouso, com esfigmomanômetro *Tycos* anaeróide, previamente calibrado. Eram considerados hipertensos os que estivessem usando medicação anti-hipertensiva ou apresentassem níveis pressóricos médios >140/90mmHg em pelo menos duas aferições.

Foram considerados diabéticos os pacientes que se identificassem como tal, estivessem utilizando medicação hipoglicemiante ou tivessem concentração sérica de glicose em jejum >126mg/dL em duas dosagens.

O índice de massa corporal (IMC) era calculado mediante a relação entre o peso corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros.

Os pacientes foram classificados em fumantes atuais, fumantes no passado e não fumantes. Na análise estatística das características basais foi considerado somente o percentual de fumantes atuais.

Os pacientes eram questionados sobre o abuso de álcool.

Foram considerados sedentários os pacientes que praticavam algum tipo de atividade física com frequência in-

ferior a três vezes por semana e com duração inferior a 30min por sessão<sup>41</sup>.

As amostras sanguíneas foram coletadas a cada 4 semanas, após jejum noturno de 12h, e imediatamente centrifugadas por 15min a 1.600 G para separação do plasma. As dosagens de glicose, SGOT, SGPT, uréia, creatinina e proteínas totais, tiroxina e hormônio estimulante da tireóide, avaliação do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado (KTTP) e do fibrinogênio, análise do hemograma e contagem de plaquetas, foram realizadas imediatamente à coleta. A glicose, transaminases, creatino kinase (CK), uréia, creatinina e proteínas totais foram dosadas usando *kits* comercialmente disponíveis (*Merck Diagnostics*). O hormônio tireotrófico foi avaliado por fluorescência polarizada no equipamento da *Dade e Boehringer*. O hemograma e plaquetas foram analisados em contador automático, modelo 818 da AVL e fibrinogênio, tempo de protrombina e KTTP avaliados no *Fibrintimer II* da *Dade e Boehringer*.

O restante do plasma foi colocado em frasco de polipropileno que, antes de ser vedado com tampa rosqueada com silicone, recebia banho de nitrogênio para evitar o contato do plasma com o oxigênio para a determinação da suscetibilidade da LDL à oxidação. As amostras foram acondicionadas em caixas com gelo reciclável (entre 0 e 4°C) e enviadas na mesma manhã da coleta para o Laboratório de Lipoproteínas da *Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EUA*, onde chegavam em menos de 24h. O plasma adicional foi então congelado em *freezer* especial à temperatura de -75°C para posterior envio e realização da análise dos lipídios no mesmo laboratório.

As determinações dos lipídios foram realizadas em um espectrômetro Bruker WM-250, utilizando um método recentemente validado, que emprega espectroscopia por ressonância nuclear magnética (RNM) de prótons e que se tornou uma alternativa mais precisa, rápida e menos onerosa em relação aos métodos previamente existentes para dosagem de lipoproteínas e suas subfrações<sup>42-44</sup>. A base da análise por este método reside no fato de que, cada partícula de lipoproteína, dentro de uma faixa de diâmetro, “irradia” um sinal de RNM distinto, que é proporcional ao total da concentração da massa lipídica.

A suscetibilidade da LDL à oxidação foi avaliada de duas formas. Uma delas foi através da formação de dienos conjugados induzida pelo cobre (Cu<sup>2+</sup>). Resumidamente, o plasma fresco heparinizado era tratado com filtração de gel G-25 com o uso da técnica de centrifugação rápida de coluna para remover os antioxidantes solúveis em água. A LDL era separada do plasma por ultracentrifugação com gradiente de densidade descontínua em uma coluna vertical. A LDL isolada era dialisada durante a noite a 4°C contra 25 mM de tampão fosfato, pH 7,2 e 0,1 M de NaCl. A LDL (100 µg de proteína/ml) era, então, incubada na presença de 10 µM CuSO<sub>4</sub> a 37°C. A cinética da oxidação de LDL era continuamente monitorizada pela medida da formação de dienos conjugados, com o aumento na absorbância a 234 nm. A absorbância era analisada em intervalos de 10min. A forma de apresentação dos resultados é através da *fase lag* (tempo

de latência para a partícula de LDL se oxidar, em minutos), diretamente relacionada à quantidade de antioxidante carregada pela LDL, e da *fase rate* (velocidade com que a oxidação da partícula de LDL ocorre, em mol.mol<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), dependente da concentração de partículas de LDL e da quantidade de lipídio oxidável (PUFA) carregado pela LDL. Uma *fase lag* mais longa demonstra uma reduzida suscetibilidade da partícula de LDL para oxidar, ocasionada por uma maior concentração de antioxidantes, enquanto, uma *fase lag* menor representa que a partícula de LDL leva menos tempo para oxidar, pela menor presença de antioxidantes<sup>45-47</sup>.

A outra forma de avaliar a oxidação da LDL foi através da incubação desta partícula com 5 mM de AAPH (Azo), por 4 h, a 37°C. O AAPH é um sistema gerador de radicais livres, que se decompõe termicamente e gera radicais peroxil solúveis em água a uma velocidade constante. As amostras de plasma foram analisadas quanto ao seu estado de oxidação, no final do período de incubação, usando substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), às quais medem equivalentes de malondialdeído. A peroxidação lipídica era calculada subtraindo-se os valores obtidos na ausência de AAPH daqueles obtidos na sua presença. Os resultados também são apresentados em forma de *fase lag* e *rate*<sup>45-47</sup>.

Foram considerados significativos os valores de p<0,05 em teste bicaudal. As diferenças basais entre os grupos em relação a variáveis demográficas e bioquímicas foram analisadas pelo teste “t” de Student para amostras independentes quando se tratava de variáveis contínuas, e pelo teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas. As variações ao longo do período de tratamento, nos grupos em conjunto e entre eles, dos níveis de lipídios – CT, LDL-C, HDL-C e TG –, assim como as das medidas de avaliação da suscetibilidade da LDL à oxidação – *Cu rate*, *Azo rate*, *Cu lag* e *Azo lag* –, foram avaliadas através de análise de variância (ANOVA) fatorial sendo, quando necessário, empregado o teste de localização de Tukey-Kramer.

## Resultados

O estudo foi concluído com 39 pacientes. Aproximadamente, 60% deles necessitaram uma dose de 40mg/dia de pravastatina e de 80mg/dia de fluvastatina para alcançar um LDL-C <100mg/dL como alvo do estudo. Dos 41 pacientes randomizados, um foi afastado por apresentar efeito adverso gastrointestinal (grupo fluvastatina) e outro por uma razão não especificada (grupo pravastatina). A adesão ao tratamento, medida pela contagem dos comprimidos restantes foi de 97% para o grupo da fluvastatina e de 96% para o grupo da pravastatina.

As características basais dos dois grupos randomizados (fluvastatina e pravastatina) estão sumarizadas na tabela I. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação às características demográficas, história de infarto do miocárdio prévio, número de vasos coronarianos com lesão, presença de fatores de risco coronariano, níveis basais de lipídios e uso de medicações (tab. I).

Os resultados dos níveis plasmáticos médios de CT,

Características basais	Grupo fluvastatina (n=19)	Grupo pravastatina (n=20)
Idade; média (±DP), anos	57,9 (±9,9)	61,3 (±7,7)
Sexo, n° de pacientes (%)		
masculino	12 (63%)	10 (50%)
feminino	7 (37%)	10 (50%)
Raça, n° de pacientes (%)		
branco	17 (89%)	20 (100%)
preto	2 (11%)	0
Peso, média (±DP), kg	74,6 (±11,8)	74,5 (±13,0)
Índice de massa corporal, média (±DP), kg/m <sup>2</sup>	27 (±3,81)	27,4 (±5,1)
Infarto do miocárdio prévio, n° de pacientes (%)	8 (42%)	12 (60%)
Número de vasos com lesão à cine-coronariografia, n° de pacientes (%)		
Zero e 1	9 (47%)	4 (20%)
2 e 3	10 (53%)	16 (80%)
Presença de fatores de risco, n° de pacientes (%)		
Hipertensão	10 (53%)	11 (55%)
Diabetes mellitus	2 (10%)	1 (5%)
Tabagismo atual	3 (16%)	2 (10%)
Obesidade (IMC > 30kg/m <sup>2</sup> )	4 (21%)	7 (35%)
Sedentarismo	10 (52%)	9 (45%)
História familiar de DAC precoce	6 (31%)	8 (40%)
Níveis de lipídios, média (±DP), mg/dL colesterol total		
LDL-C	215 (±29)	227 (±40)
HDL-C	150 (±31)	159 (±35)
Triglicerídeos	34 (±7)	38 (±8)
Triglicerídeos	144 (±54)	176 (±84)
Medicações em uso, n° de pacientes (%)		
AAS	17 (89%)	17 (85%)
Antagonistas canais do cálcio	12 (63%)	14 (70%)
Betabloqueadores	12 (63%)	13 (65%)
Nitrito	10 (52%)	10 (50%)
Digital	0	1 (5%)
Diurético	4 (21%)	6 (30%)

LDL-C, HDL-C e TG nas semanas basal e final estão apresentados na tabela II. Houve redução significativa dos níveis de CT, LDL-C e TG e aumento significativo do HDL-C findo o período de tratamento. O grupo fluvastatina mostrou uma redução de 18% nos níveis plasmáticos de CT, de 25% no LDL-C e de 13% nos triglicerídeos, e um aumento de 11% no HDL-C, enquanto o grupo pravastatina apresentou redução 21% nos níveis plasmáticos de CT, de 25% no LDL-C e de 37% nos triglicerídeos, e um aumento de 10% no HDL-C.

Os resultados da suscetibilidade da LDL à oxidação ao longo do estudo estão apresentados na tabela III e nas figuras 1 a 4. A suscetibilidade da LDL à oxidação foi reduzida após o uso de ambas as drogas. Quando a suscetibilidade à oxidação foi avaliada pela velocidade de oxidação catalisada pelo Cu<sup>2+</sup> (*Cu rate*), uma redução de 24% foi observada no grupo da fluvastatina e uma redução de 26% no da pravastatina. Usando o iniciador de oxidação AAPH (*Azo rate*),

Tabela II - Níveis plasmáticos de lipídios (mg/dl) dosados por RNM nos dois grupos						
Níveis Plasmáticos Médios	Fluvastatina		Pravastatina		*p do efeito tratamento	**p da diferença dos tratamentos
	Sem. 0	Sem. 24	Sem. 0	Sem. 24		
CT	215 ± 29	175 ± 21	227 ± 40	180 ± 33	<0,0001*	0,39
LDL-C	150 ± 36	112 ± 21	159 ± 35	119 ± 26	<0,0001*	0,50
HDL-C	35 ± 7	39 ± 8	38 ± 8	41 ± 9	<0,02*	0,10
TG	144 ± 54	126 ± 39	176 ± 84	111 ± 44	<0,008*	0,51

\* - p<0,05 de ANOVA (Tukey-Kramer) para avaliação do efeito tratamento ao longo do estudo; \*\* - p<0,05 de ANOVA para avaliação de diferença entre os tratamentos.

uma redução de 48% ocorreu nos dois grupos.

Quando a suscetibilidade de oxidação da LDL foi avaliada usando o iniciador AAPH como catalisador (*Azo lag*), um aumento de 17% e 24% foi demonstrado, respectivamente, nos dois grupos. Não foram encontradas diferenças em ambos os grupos quando usado Cu<sup>+2</sup> (*Cu lag*). Não houve diferença significativa entre as duas drogas quanto ao efeito antioxidante (tab. III - figs. 1,2,3,4).

A fluvastatina e a pravastatina demonstraram boa tolerabilidade e segurança. Os efeitos adversos mais frequentemente observados foram aqueles relacionados ao trato gastrointestinal (2,5%), similares aos vistos na literatura<sup>48-51</sup>.

## Discussão

Vários estudos clínicos randomizados têm demonstrado, de forma consistente, que a redução dos níveis de LDL-C, através do uso de vastatinas, provoca uma diminuição na incidência de eventos coronarianos<sup>3-7</sup>, na mortalidade cardiovascular<sup>3-7</sup> e na mortalidade total<sup>3-6</sup>. Por outro lado, estudos experimentais *in vitro*<sup>13-15</sup> e *in vivo*<sup>16-17</sup> demonstram que o aumento isolado nos níveis de LDL, por si só, não explicaria todo o processo relacionado à aterogênese. Possivelmente, as modificações oxidativas sofridas pela partícula na íntima do vaso a tornariam alvo para a captação pelos macrófagos com o posterior surgimento da célula espumosa<sup>18-20</sup>, primeiro passo na formação de lesões iniciais na patogênese da aterosclerose<sup>21,22</sup>. Considera-se que parte do efeito benéfico obtido pelas vastatinas na redução dos eventos cardiovasculares, além dos efeitos de redução da LDL-C, poderia ser devido à sua ação antioxidante, exercendo, assim, um efeito antiaterogênico<sup>37-40,48</sup>.

Neste ensaio clínico randomizado e duplo-cego, utilizamos duas vastatinas que, embora apresentem o mesmo

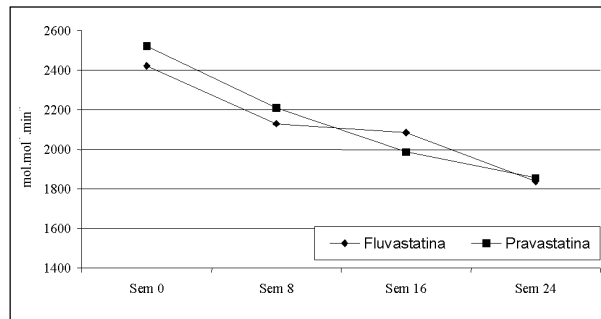


Fig. 1 - Velocidade de oxidação da LDL catalisada pelo Cu<sup>+2</sup> (*Cu rate*) nos dois grupos ao longo do estudo.

mecanismo de ação para a redução dos níveis de colesterol, através da inibição da HMG CoA redutase, possuem estruturas químicas e metabólitos distintos<sup>52</sup>, que poderiam diferenciá-las com relação a seus efeitos antioxidantes<sup>24</sup>.

Este estudo avaliou a suscetibilidade da LDL à oxidação através da formação de dienos conjugados pelo cobre (Cu<sup>+2</sup>) com um aumento na absorvância à 234 nm, e pelo AAPH (*azo*), sistema gerador de radicais peróxil. Os métodos empregados são simples, proporcionam resultados reprodutíveis dentro de um curto período de tempo, não requerem equipamento sofisticado e podem ser semi-automatizados para uso clínico de rotina<sup>53</sup>.

Os resultados foram apresentados na forma de *lag time* e *rate* de oxidação. Após 24 semanas de tratamento ativo, a tendência das partículas de LDL à oxidação foi reduzida por ambas as drogas como demonstrado pelo aumento do *Azo lag* e diminuição do *Azo rate* e *Cu rate*.

A fase *lag*, para ambas as drogas, quando a autooxidação foi catalisada pelo cobre, não mostrou efeito antioxidante com diferença estatisticamente significativa. Entre-

Tabela III - Suscetibilidade da LDL à oxidação catalisada pelo Cu <sup>+2</sup> e pela AAPH <sup>***</sup> ( <i>Azo</i> ) nos dois grupos						
Teste de Oxidação	Fluvastatina		Pravastatina		*p do efeito tratamento	**p da diferença dos tratamentos
	Sem. 0	Sem. 24	Sem. 0	Sem. 24		
<i>Cu rate</i>	2422 (±752)	1836 (±425)	2522 (±650)	1857 (±309)	<0,0001*	0,93
<i>Azo rate</i>	438 (±185)	228 (±113)	412 (±162)	214 (±105)	<0,0001*	0,69
<i>Cu lag</i>	48 (±18)	50 (±15)	42 (±13)	46 (±17)	<0,02*	0,18
<i>Azo lag</i>	54 (±14)	63 (±13)	53 (±13)	66 (±16)	<0,008*	0,22

\* - p<0,05 de ANOVA (Tukey-Kramer) para avaliação do efeito tratamento ao longo do estudo; \*\* - p<0,05 de ANOVA para avaliação de diferença entre os tratamentos; \*\*\* AAPH = 2'-2'-azobis, 2-amidinopropano hidrocloreto; lag= minuto; rate (mol.mol<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).

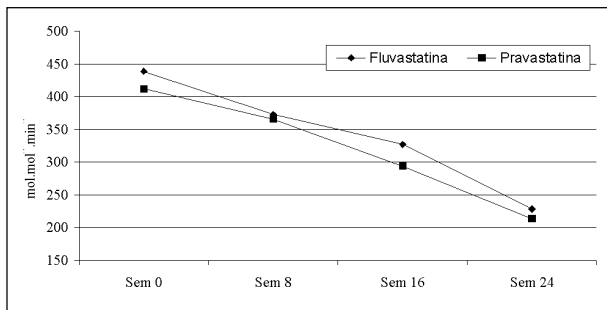


Fig. 2 - Velocidade de oxidação da LDL catalisada pela Azo (Azo rate) nos dois grupos ao longo do estudo.

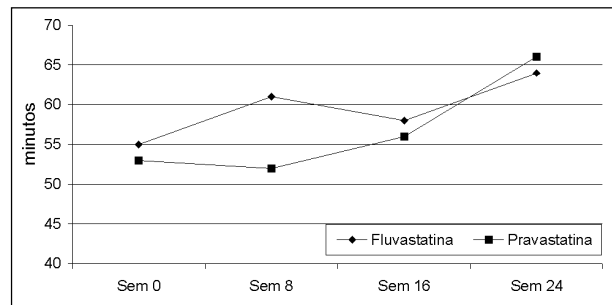


Fig. 4 - Tempo de latência para a oxidação da LDL catalisada por Azo (Azo lag) nos dois grupos ao longo do estudo.

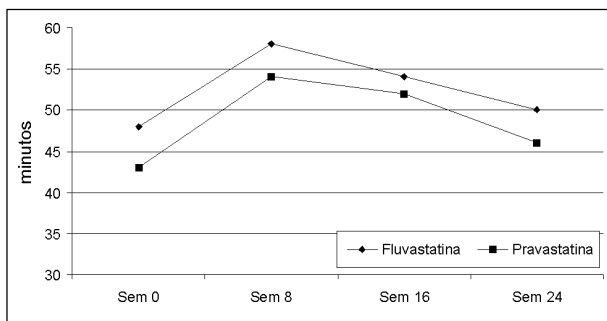


Fig. 3 - Tempo de latência para a oxidação da LDL catalisada por Cu<sup>2+</sup> (Cu lag) nos dois grupos ao longo do estudo.

tanto, alguns estudos, incluindo o de Thomas e cols.<sup>46</sup>, destacam que embora a fase *lag* seja considerada, geralmente, o parâmetro mais relevante da suscetibilidade da LDL à oxidação, isso não parece ser verdadeiro quando a autooxidação é catalisada pelo cobre. Esses estudos mostram que a correlação entre a fase *lag* e a quantidade de  $\alpha$ -tocoferol carregado pelas LDLs individuais fica mais clara quando o sistema *azo* é utilizado<sup>46,47</sup>.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as duas drogas em relação ao efeito antioxidante. Revisando a literatura, os estudos de Suzumura e cols. e Yasuhara e cols demonstraram uma superioridade da fluvastatina em relação à pravastatina<sup>29,31</sup>. Por outro lado, Kleinveld e cols. compararam os efeitos da pravastatina com os da sinvastatina na oxidação da LDL, *in vitro*, e não encontraram diferença significativa entre as drogas<sup>35</sup>.

Está bem demonstrado que o conteúdo de PUFA (ácidos graxos poliinsaturados) das partículas de LDL influencia a sua suscetibilidade à oxidação. O conteúdo de PUFA das lipoproteínas depende basicamente da dieta<sup>45,47</sup>. Embora não tenhamos medido o conteúdo de PUFA da LDL, o tratamento dietético padronizado dado a todos os pacien-

tes, pela mesma nutricionista, 4 semanas antes e durante todo o tratamento farmacológico, poderia levar-nos a deduzir que o conteúdo de PUFA da LDL não alterou durante o tratamento com as vastatinas.

A elevação da fase *lag* e a redução do *rate* após o tratamento com a fluvastatina e com a pravastatina foi devido, provavelmente, às propriedades antioxidantes das duas drogas e seus metabólitos<sup>33</sup> e não secundária a modificações na composição de ácidos graxos das partículas<sup>28</sup>.

Nossos resultados mostraram que a fluvastatina e a pravastatina reduziram significativamente os níveis de LDL-C e a suscetibilidade da LDL à oxidação, sem diferença significativa entre as drogas com relação a tais efeitos.

Ambas as drogas reduziram o LDL-C em 25% e aumentaram os níveis séricos de HDL-C em 10% e 11% não havendo diferença estatística entre elas. Com relação aos triglicérides, encontramos uma diminuição de 13% no grupo tratado com fluvastatina e de 37% no grupo tratado com pravastatina. Acreditamos que esta diferença nos níveis de triglicérides, embora não significativa ( $p=0,51$ ), possa ser consequência da não homogeneidade dos grupos já que houve maior dispersão dos valores (desvio padrão) no grupo da pravastatina. Uma outra possibilidade para explicar o nosso resultado nos níveis de triglicérides é que os níveis basais de triglicérides, no grupo da pravastatina, eram 22% superiores aos do grupo da fluvastatina.

Resumindo, nossos resultados mostraram que a fluvastatina e a pravastatina reduziram significativamente os níveis de LDL-C e a sua suscetibilidade à oxidação, não havendo diferença significativa entre as drogas em relação a tais efeitos. Como são drogas com diferentes estruturas químicas e metabólitos, concluímos que além dos efeitos nos níveis séricos de LDL-C, estes dois inibidores da HMG CoA redutase possuem efeitos antioxidantes que podem estar ligados à proteção coronariana.

## Referências

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-09.
- Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1-10.
- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events

- after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: the Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
  6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07.
  7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
  8. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
  9. Gofman JW, Dellala O, Glazier F, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary artery disease. *Plasma* 1954; 2: 414-84. Apud Steinberg D, Gotto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA* 1999; 282: 2-9.
  10. Rhoads G, Gulbrandsen C, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 1976; 294: 293-8.
  11. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
  12. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Braunwald E (Ed.). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York: W.B. Saunders, 1997: 1105-25.
  13. Buja LM, Kita T, Goldstein JL, Watanabe Y, Brown MS. Cellular pathology of progressive atherosclerosis in the WHHL rabbit: an animal model of hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 87-101.
  14. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1984; 74: 1890-94.
  15. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Atherosclerosis* 1984; 4: 357-64.
  16. Haberland ME, Fong D, Cheng L. Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science* 1988; 241: 215-8.
  17. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1372-6.
  18. Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM III. Monocytes and neutrophils oxidize low-density lipoproteins making it cytotoxic. *J Leukoc Biol* 1985; 38: 341-50.
  19. Parthasarathy S, Printz DJ, Boyd D, Joy L, Steinberg D. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 505-10.
  20. Hiramatsu K, Rosen H, Heinecke JW, Wolfbauer G, Chait A. Superoxide initiates oxidation of low-density lipoprotein by human monocytes. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 55-60.
  21. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1981; 103: 191-200.
  22. Faggiotto A, Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 323-56.
  23. Chen L, Haught WH, Yang B, et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 569-75.
  24. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* 1993; 1165: 335-8.
  25. Aviram M, Dankner C, Cogan U, et al. Lovastatin inhibits LDL oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 41: 229-35.
  26. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 11521-6.
  27. Weber C, Erl W, Weber KSC, Weber PC. HMG CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1212-17.
  28. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11-8.
  29. Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Odawara A, Narita H, Suzuki T. In vitro of the hydroxyl radical scavenging property of fluvastatin, and HMG CoA reductase inhibitor. *Chem Pharm Bull* 1999; 47: 1010-2.
  30. Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Suzuki T. Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a (HMG CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 697-703.
  31. Yasuhara M, Suzumura K, Tanaka K, et al. Fluvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, protects LDL from oxidative modification in hypercholesterolemic rabbits. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 570-4.
  32. Blaha V, Zadak Z, Solichova D, Bratova M, Havel E. Hypocholesterolemic effect of pravastatin is associated with increased content of antioxidant vitamin-E in cholesterol fractions. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 1998; 41: 87-90.
  33. Nakashima A, Ohtawa M, Masuda M, Morikawa H, Bando T. Antioxidative effects of fluvastatin, and its major metabolites. *Yakugaku Zasshi* 1999; 19: 93-9.
  34. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138: 271-80.
  35. Kleinvelde HA, Demacker PNM, De Haan AFJ, Stalenhoef AFH. Decreased in vitro oxidizability of low-density lipoprotein in hypercholesterolemic patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 289-95.
  36. Leonhardt W, Kurkschiew D, Meissner P, et al. Effects of fluvastatin therapy on lipids, antioxidants, oxidation of low density lipoproteins and trace metals. *Eur Clin Pharmacol* 1997; 53: 65-9.
  37. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative Modification of LDL and Atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
  38. Steinberg D, Gotto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA* 1999; 282: 2-9.
  39. Blumenthal RS. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139: 577-83.
  40. Vaughan CJ, Gotto Jr AM, Basson CT. O papel cada vez maior das estatinas no tratamento da aterosclerose. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 1-10.
  41. American College Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
  42. Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by NMR spectroscopy. In: Rifai N, Warnick R, Dominiczak M, eds. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington DC: AACC Press, 1997: 497-508.
  43. Otvos J. Measurement of triglyceride-rich lipoprotein by NMR spectroscopy. *Clin Cardiol* 1999; 22: 21-27.
  44. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett D. A spectroscopic approach to lipoprotein subclass analysis. *J Clin Ligand Assay* 1996; 19: 184-9.
  45. Thomas MJ, Thornburg T, Manning J, et al. Fatty acid composition of low-density lipoprotein influences its susceptibility to autoxidation. *Biochemistry* 1994; 33: 1828-34.
  46. Thomas MJ, Chen Q, Franklin C, Rudel LL. A comparison of the kinetics of low-density lipoprotein oxidation initiated by copper or by azobis (2-amidinopropane). *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 23: 927-35.
  47. Thomas MJ, Rudel LL. Dietary fatty acids, low density lipoprotein composition and oxidation and primate atherosclerosis. *J Nutr* 1996; 126: 1058S-62S.
  48. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
  49. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
  50. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1991; 42: 65-9.
  51. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 1996; 51: 433-59.
  52. Endo A. The discovery and development of HMG CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569-82.
  53. Stocker R. Lipoprotein oxidation: mechanistic aspects, methodological approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 422-33.