

EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO DE FENOFIBRATO E VASTATINA NO TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA COMBINADA

Long-Term Efficacy and Safety of Fenofibrate and a Statin in the Treatment of Combined Hyperlipidemia

Ruth L.B. Ellen, Ruth McPherson (Am J Cardiol 1998; 81(4A): 60B–65B)

COMENTÁRIO DO DR. MARCELO CHIARA BERTOLAMI

Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP

Para determinar a eficácia a longo prazo do uso do fenofibrato associado com uma vastatina no tratamento de pacientes com níveis elevados de triglicérides e de LDL-colesterol, foi desenvolvido o presente estudo, comparando dados antes e depois do tratamento.

A pesquisa envolveu 80 pacientes com diagnóstico de hiperlipidemia combinada e presença de doença arterial coronária (81% dos pacientes) ou pacientes ambulatoriais com três ou mais fatores de risco para DAC, que estavam sob tratamento em centro terciário de atendimento.

As medidas bioquímicas de jejum foram feitas na fase basal durante a monoterapia com uma vastatina, representada por pravastatina, na dose de 20 mg/dia, ou sinvastatina, na dose de 10 mg/dia (39 pacientes), ou fenofibrato, na dose de 300 mg/dia (41 pacientes), pelo período de dois anos de terapia combinada.

Essa combinação terapêutica incluiu fenofibrato, na dose de 300 mg/dia, ou fenofibrato micronizado, na dose de 200 mg/dia, administrado concomitantemente com a pravastatina, na dose de 20 mg/dia (63 pacientes), ou sinvastatina, na dose de 10 mg/dia (17 pacientes).

Os principais objetivos laboratoriais foram:

1. alteração percentual e absoluta de colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol e HDL-colesterol;
2. percentual de pacientes com níveis de alanina aminotransferase iguais a ou maiores que duas vezes o limite da normalidade em qualquer ocasião;
3. percentual de pacientes com CPK igual a ou maior que três vezes o limite superior da normalidade em qualquer ocasião;
4. alterações absolutas nos níveis de alanina aminotransferase e de creatinina fosfoquinase;
5. tempo (meses) sob a terapêutica combinada prevista.

Resultados

Os pacientes sob tratamento com o esquema combinado apresentaram taxas médias de colesterol total (\pm DP) significativamente reduzidas: $26 \pm 1\%$; triglicérides: $41 \pm 3\%$; LDL-colesterol: $28 \pm 2\%$, e aumento significativo de HDL-colesterol: $22 \pm 6\%$.

Essas alterações corresponderam a alterações absolutas médias de CT: -75 ± 5 mg/

dL; triglicérides: -94 ± 13 mg/dL; LDL-colesterol: -52 ± 5 mg/dL; HDL-colesterol: 5 ± 1 mg/dL.

Durante a terapia combinada, os níveis de alanina aminotransferase aumentaram em cerca de 2 ± 2 U/L (não-significante), enquanto os da creatinina fosfoquinase diminuíram cerca de 4 ± 13 U/L (não-significante).

No decorrer do tratamento, oito pacientes (10%) apresentaram elevação isolada transitória dos níveis de alanina aminotransferase igual a ou duas vezes mais que o limite superior da normalidade e dois pacientes (2,5%) apresentaram elevação isolada e também transitória de CPK ($\geq 3x$ mas $< 6x$ os limites superiores da normalidade), sem sintomas associados de comprometimento muscular. O número de pacientes-anos da terapia combinada atingiu a cifra de 220,6 (média de 2,06 anos por paciente).

Conclusão

Os resultados do presente estudo demonstraram que a terapia combinada de fenofibrato e de vastatinas em baixas doses é em geral eficaz e segura no tratamento da hiperlipidemia combinada em pacientes com funções hepática e renal normais.

COMENTÁRIO

Diante da recente retirada do medicamento cerivastatina do mercado internacional devido à ocorrência de mortes relacionadas a ele, principalmente quando em associação com um fármaco de outro grupo, a genfibrozila, levantaram-se questionamentos sobre a validade da associação de outras vastatinas com outros fibratos. O presente artigo vem tranquilizar aqueles que empregam com cautela tal associação para obter melhores resultados com seus pacientes. Desde o lançamento das vastatinas no mercado, ficou claro que seu uso concomitante com outros produtos aumentava a chance de efeito colateral potencialmente grave, a miopatia, com descrição de raros casos de rhabdomiólise fatal. Entre esses produtos figuram a ciclosporina, a eritromicina, certos antifúngicos, a niacina e os fibratos, bem como o suco de grapefruit. Entretanto, com a utilização das vastatinas na prática diária, o receio inicial dessas associações diminuiu, de forma que passaram a ser mais empregadas, mas sempre com extrema cautela.

O estudo em foco analisou a associação de um fibrato, o fenofibrato, em dose habitual, com uma de duas vastatinas, a sinvastatina ou a pravastatina, ambas em doses baixas – 10 mg/dia e 20 mg/dia, respectivamente –, mostrando excelentes resultados com relação ao perfil lipídico e sem efeitos colaterais. Salientamos que no estudo foi tomado o cuidado de se excluírem pacientes que sabidamente têm maior tendência a desenvolver reações adversas com o emprego tanto de vastatinas como de fibratos, a saber, pacientes com diminuição da função renal e/ou hepática, com prática regular de exercícios físicos extenuantes, pacientes idosos ou pessoas passando por algum processo que traga estado de debilidade física. Esse estudo, portanto, corrobora o emprego da associação das vastatinas com os fibratos na dislipidemia mista resistente às medidas não-farmacológicas e ao uso de um medicamento apenas, mas sempre com cautela e atenção quanto à maior possibilidade de aparecimento de reações adversas.