Efeitos a curto prazo e tolerabilidade de altas doses de fluvastatina em pacientes dislipidêmicos

Acute effects and tolerability of high doses of fluvastatine in dislipidemic patients

RICARDO AUGUSTO SCHMIDT – Médico Clínico Geral formado pela Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.
ILMAR KÖHLER – Prof. Adjunto – Faculdade de Medicina – Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.

Trabalho realizado em 2003 na Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.

✉ Endereço para correspondência:
Ricardo Augusto Schmidt
Rua Santos Dumont, 577, apto. 406
90230-241 – Porto Alegre, RS – Brasil
Fone: (51) 3395-1180 / (51) 9957-6303
ricarsch@ig.com.br

RESUMO

Fundamentação: O uso da fluvastatina em dose de 80 mg diários, com eficácia supostamente aumentada e de efeito a curto prazo, poderia incrementar os efeitos colaterais, especialmente relacionados à função hepática e ao dano muscular.

Objetivos: Avaliar o efeito a curto prazo da fluvastatina sobre o perfil lipídico e o impacto da elevação da dose sobre a função hepática e da injúria muscular.

Materiais e métodos: Estudo prospectivo de série de casos com 20 pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de dislipidemia. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão receberam a dose de 80 mg diários, utilizada por um período de 30 dias. Ao ingressar no estudo, todos os pacientes eleitos avaliaram laboratorialmente o perfil lipídico, as provas de função hepática e marcadores de injúria muscular, que foram repetidos ao final do tratamento.

Resultados: O colesterol total (CT) apresentou uma redução média de 67,6 mg% (IC 95%: 47,5 – 87,8 mg%), estatisticamente significativo (P < 0,001) e redução percentual média de 23,7%. O LDL-colesterol (LDL-c) foi reduzido em média 67 mg% (IC 95%: 49,7– 84,3 mg%; P < 0,001), com redução de 33,8%. As modificações do HDL-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TG) não foram estatisticamente significativas. Os valores médios das transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, CK e CKMB após o tratamento não representaram alterações significativas.

Conclusões: A fluvastatina administrada durante 30 dias, em doses diárias elevadas, de 80 mg, mostrou-se capaz de reduzir precoce e significativamente o colesterol total e LDL-colesterol, sem modificações significativas da função hepática ou evidências definidas de dano muscular.

UNITERMOS: Dislipidemia, Colesterol, Fluvastatina, Efeitos Colaterais.

ABSTRACT

Background: *The 80 mg daily use of fluvastatin, with supposedly higher efficacy and a short term effect, could increase adverse events, specially related with hepatic function and muscle damage.*

Objective: *To evaluate fluvastatin immediate effect on lipid parameters and the impact of higher doses on hepatic function and on muscle injury.*

Methods: *A serie of cases prospective study with 20 both sex adult dislipidemic patients. The patients who fulfilled inclusion criteria, received 80 mg daily during 30 days. These patients were, first of all, submitted to lipid, hepatic function and muscle injury tests, wich were repeated at the end of the treatment.*

Results: *Total Cholesterol (TC) presented an average reduction of 67.6 mg% (CI 95%: 47.5 – 87.8 mg%), wich was statistically significant (P < 0.001), and an average percentage reduction of 23.7%. LDL – Cholesterol (LDL-c) decreased an average of 67 mg% (CI 95%: 49.7 – 84.3 mg%; P < 0.001), with reduction of 33.8%. The variations of HDL – Cholesterol (HDL-c) and Triglycerides (TG) were not statistically significant. The average values of transaminases, bilirrubins, alkaline phosfatase, CK and MB-CK did not present statistical variations after the treatment.*

Conclusions: *The 80 mg daily use of fluvastatin resulted in significant and precocious reduction capacity of TC and LDL-c, without significant hepatic function variations or clear evidences of muscle injury.*

KEY-WORDS: *Hypercholesterolemia, Cholesterol, Fluvastatin, Adverse Events.*

INTRODUÇÃO

A aterosclerose coronariana e da vasculatura periférica é a principal causa de morte entre homens e mulheres em todo o mundo (1). O aumento dos níves plasmáticos da lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL-C – *Low Density Lipoprotein Cholesterol*) é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (2, 3). Há evidências consideráveis de que o controle da hipercolesterolemia pode reduzir a incidência de doença coronariana (4, 5). E para isso, o papel das estatinas como terapia de primeira linha no tratamento de níveis elevados de colesterol está bem estabelecido (4).

A fluvastatina, uma das primeiras drogas inibidoras da *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) redutase-comercializadas, passou a ser utilizada no tratamento da dislipidemia, com eficácia satisfatória, sem definição clara de sua relação custo-benefício. Após a publicação de novos trabalhos utilizando altas doses de outras estatinas, esse viés permaneceu, indicando a necessidade de melhor avaliação. A sua utilização em dose mais elevada, de 80 mg, com sua eficácia supostamente aumentada, poderia incrementar seus efeitos colaterais, especialmente relacionados à função hepática e ao dano muscular estriado, já referidos no uso deste grupo de drogas.

De acordo com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (4),

pacientes sem doença aterosclerótica e múltiplos fatores de risco para cardiopatia isquêmica deveriam atingir níveis de LDL-C < 130 mg%. Os alvos de tratamento são: LDL-C < 160 mg% para pacientes sem doença aterosclerótica e < 2 fatores de risco; LDL-C < 130 mg% para pacientes sem doença aterosclerótica e ≥ 2 fatores de risco; e LDL-C < 100 mg% para pacientes com doença aterosclerótica.

Em função do exposto, pretende-se, com o presente estudo, avaliar em nosso meio, a eficácia imediata e os possíveis efeitos colaterais ao uso da fluvastatina em dose de 80 mg diários, em população adulta com dislipidemia.

OBJETIVOS

Avaliar o efeito da fluvastatina sobre o colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos em 30 dias, na dose de 80mg diários, e o impacto da elevação da dose sobre a função hepática e da injúria muscular periférica.

METODOLOGIA

a. Delineamento e amostra: Estudo prospectivo de série de casos, com 20 pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de dislipidemia, oriundos do ambulatório assistencial do curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

b. Metodologia: Todos os pacientes receberam prévia orientação nutricional para redução de ingesta de gorduras saturadas por um prazo de seis meses. Ao final desse período os pacientes que preencheram os critérios de inclusão receberam a droga, utilizada pelo prazo de 30 dias, quando novamente foram avaliados em nível ambulatorial. Ao ingressar no estudo, todos os pacientes eleitos realizaram provas laboratoriais, que foram repetidas ao final do período de observação de 30 dias: 1) avaliação da dislipidemia: Colesterol Total, HDL-C, LDL-C e Triglicerídeos; 2) provas de função hepática: transaminases (TGO e TGP), bilirrubinas (total, direta e indireta) e fosfatase alcalina (FA); 3) avaliação de injúria muscular: creatinoquinase (CK) e isoenzima MB (CKMB).

c. Critérios de inclusão: Foram incluídos os pacientes com diagnóstico laboratorial de dislipidemia persistente após a dietoterapia indicada, sem tratamento hipolipimeante prévio: colesterol total ≥ 240 mg%, LDL-colesterol ≥ 160 mg% e HDL-colesterol < 40 mg%, associada ou não a hipertrigliceridemia.

d. Critérios de exclusão: Foram excluídos os casos que apresentaram provas de função hepática alteradas, doenças musculares previamente diagnosticadas, gravidez, lactantes, mulheres em período fértil sem uso de contraceptivo válido e indivíduos com antecedentes de hipersensibilidade à substância ativa.

e. Análise estatística: Através de um estudo estatístico paramétrico foram comparados os resultados das duas fases de avaliação, e suas diferenças foram expressas através de análise quantitativa, em valores absolutos e percentuais, calculando-se o intervalo de confiança de 95%, para um nível de significância de 5% (P < 0,05).

f. Aspectos éticos: Por se tratar de droga já aprovada pelo Ministério da Saúde, os pacientes deram seu consentimento escrito após serem devidamente informados da natureza do projeto, dos riscos inerentes, informando-os sobre o direito de se retirarem do estudo quando o desejassem, sem prejuízo de seu atendimento no ambulatório de Cardiologia.

RESULTADOS

a. Resultados demográficos: A idade dos pacientes avaliados variou entre 26 e 77 anos, com uma média de 55,2 ± 10,9 anos, sendo 10 (50%) do sexo feminino, 2 (10%) da raça negra e os demais brancos. O Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de 28,7 ± 4,8 kg/m^2 SC (55% dos pacientes com IMC entre 25-30 e 25% superior a 30 kg/m^2 SC).

b. Resultados laboratoriais:

Colesterol total: Na fase pré-tratamento, o colesterol total médio foi de 285,4 ± 31,5 mg%. Após o tratamento com fluvastatina, o mesmo variou entre 115 e 297 mg% (média de 217,8 ± 44,8 mg%), com uma redução média de 67,6 mg% (IC 95%: 47,5-87,8 mg%), o que se demonstrou estatisticamente significante (P < 0,001). A redução média percentual foi de 23,7%.

LDL colesterol: Antes do tratamento com a fluvastatina, os níveis de LDL-C variaram entre 163 e 265 mg% (média de 198,6 ± 28,0 mg%). Após o tratamento, variou entre 82 e 189 mg% (média de 131,6 ± 31,9 mg%), reduzindo em média 67 mg% (IC 95%: 49,7-84,3 mg%), demonstrando significância estatística (P < 0,001). Em valores percentuais, a redução foi de 33,8%.

HDL colesterol: A variação entre o HDL-C médio de 42,8 mg% pré-tratamento e de 46,9 mg% pós-fluvastatina não demonstrou significância (P = 0,215).

Triglicerídeos: A variação dos triglicerídeos antes da fluvastatina (média de 218,3 ± 84,0 mg%) e pós (média de 192,7 ± 72,4 mg%), embora reflita uma redução média de 11,7%, não apresentou significância estatística (Tabela 1).

Transaminases: Praticamente todos os pacientes mantiveram as transaminases inalteradas nas duas fases da pesquisa (Tabela 2), exceto em um caso em que foi constatada uma elevação de TGO 2,5 vezes maior do seu valor inicial e cerca de 10 vezes do nível basal de TGP após o tratamento com a fluvastatina, sugerindo possível injúria hepática. O paciente, após o término do estudo, seguiu realizando dosagens seriadas de transaminases, que persistiram aumentadas.

Fosfatase alcalina: Um dos pacientes, mesmo com as enzimas hepáticas normais, já demonstrava fosfatase alcalina substancialmente elevada antes do tratamento e acentuação dessa elevação após o uso da droga, o que justifica a grande dispersão do desvio-padrão (Tabela 2).

Bilirrubinas: As bilirrubinas, tanto a direta quanto a indireta, mantive-

Tabela 1 – Resultados das dosagens dos lipídios antes e após o tratamento com fluvastatina

Parâmetros	Pré-tratamento Média + DP (mg/dl)	Pós-tratamento Média + DP (mg/dl)	p
Colesterol total	285,4 ± 31,5	217,7 ± 44,8	0,001
LDL-colesterol	198,6 ± 28,0	131,6 ± 31,9	0,001
HDL-colesterol	42,8 ± 10,8	46,9 ± 17,6	0,215
Triglicerídeos	218,3 ± 84,0	192,7 ± 72,4	0,106

DP = Desvio-padrão; LDL = *Low Density Lipoprotein*; HDL = *High Density Lipoprotein*; p = Nível de significância.

Tabela 2 – Resultados dos marcadores de injúria hepática e muscular

Parâmetros	Pré-tratamento (Média + DP)	Pós-tratamento (Média + DP)	p
TGO (U/dl)	11,3 ± 3,2	12,2 ± 9,4	0,628
TGP (U/dl)	12,5 ± 7,6	15,3 ± 20,2	0,497
BT (U/dl)	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,192
FA (U/dl)	173,4 ± 190,7	186 ± 298,8	0,617
CPK (U/dl)	38,6 ± 22,3	48,2 ± 31,1	0,089
CKMB (U/dl)	8,4 ± 10,5	7,7 ± 8,6	0,797

TGO = Transaminase glutâmico oxalo-acética; TGP = Transaminase glutâmico-pirúvica; BT = Bilirrubina total; FA = Fosfatase alcalina; CPK = *Creatinokinase*; CKMB = *Creatinokinase isoenzima MB.*

ram-se inalteradas durante as duas fases da pesquisa (Tabela 2).

Embora os valores médios de CK e CKMB pré e pós-tratamento não tenham diferido de maneira acentuada, em três casos houve alterações perceptíveis. Em um dos casos houve elevação de 1,5 vezes do valor inicial. Em outro, 2,5 vezes, e num terceiro esta elevação foi de mais de 15 vezes, sugerindo dano muscular (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Vários estudos foram realizados para avaliar a fluvastatina em diferentes dosagens no tratamento da dislipidemia. Esses trabalhos, de uma forma geral, evidenciam aspectos favoráveis de sua eficácia e tolerabilidade. Entretanto, a maioria dessas pesquisas utilizou dosagens baixas da droga, entre 20 e 40 mg diários, o que nos motivou a avaliar uma terapia antilipídica mais agressiva e ao mesmo tempo segura, utilizando doses mais elevadas da fluvastatina.

Com base nas médias obtidas com o colesterol total nas duas fases da pesquisa, pôde-se observar que o mesmo apresentou uma redução média percentual de 23,7%, e absoluta de 67,6 mg%. Em outro estudo com fluvastatina (6), em doses de 20-40 mg diários, obteve-se uma redução média de 15-21% do CT durante o mesmo período de 30 dias. Esses resultados sugerem uma redução mais acentuada dos níveis séricos de colesterol total quando a fluvastatina é administrada em dose de 80 mg diários.

Em estudo (4) realizado por um período de 24 semanas, constatou-se uma redução média do CT de 23,9% nos pacientes que fizeram uso de fluvastatina 80 mg diários, enquanto aqueles que receberam fluvastatina 40 mg dose única antes de dormir e fluvastatina 40 mg duas doses diárias, atingiram reduções médias de 17,4% e 24,1%, respectivamente, sugerindo que as reduções obtidas com o uso diário de fluvastatina 80 mg e fluvastatina 40 mg em duas doses diárias se equivalem.

Evidencia-se com base nos nossos dados que a redução do CT com fluvastatina ocorreu precocemente, antes de quatro semanas. Não há relatos na literatura médica de uma redução tão significativa em um período tão curto de tratamento.

O efeito redutor da dose de 80 mg XL de fluvastatina sobre o colesterol total mostra superioridade quando comparado a diversos outros estudos (6) utilizando dosagens de até 40 mg diários, não associada a outras medicações, por períodos de tempo variados, que atingem reduções médias máximas de até 21%, sendo que a maioria não ultrapassa os 19%.

O LDL-colesterol sofreu uma redução percentual média de 33,8% ao término do estudo. Em comparação com outros estudos (6), pode-se observar que a redução do LDL-C com 80 mg diários de fluvastatina é consideravelmente maior do que com 40 mg/dia de fluvastatina. Após 24 semanas de terapia com dose diária de 40 mg, obteve-se redução média de 24,6% (5). A exemplo do CT, o valor de redução média obtido com duas doses diárias de fluvastatina 40 mg se equivale ao da fluvastatina 80 mg. Outros trabalhos (6) realizados com a mesma medicação em doses de até 40 mg, durante diferentes períodos de tempo, demonstraram uma redução média do LDL-colesterol que variou entre 9 e 31%.

Outros dados (9) demonstram uma redução do LDL na ordem de 32% durante um período de 12 semanas de tratamento. Em comparação com nosso estudo, podemos sugerir que o maior efeito da estatina sobre o LDL-C ocorre já nas primeiras 4 semanas de terapia.

O HDL-colesterol e os triglicerídeos apresentaram reduções médias discretas, não atingindo significância estatística, sem parâmetros para comparações, talvez em função do reduzido número de pacientes.

As transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina não apresentaram alterações que pudessem evidenciar claro dano hepático ao término do tratamento. Um dos pacientes, que já possuía níveis elevados de FA na primeira fase da pesquisa, mas com bilirrubinas e transaminases normais, apresentou

elevações de TGO, TGP e da própria FA, que continuaram a aumentar após o término do tratamento, portanto não configurando clara injúria hepática relacionada à fluvastatina, sem no entanto poder descartá-la. Vale ressaltar que o mesmo paciente realizou, durante o período de tratamento, biópsia prostática por ecografia transretal, que diagnosticou carcinoma de próstata, com níveis séricos muito elevados de PSA. Observa-se na literatura que as alterações hepáticas são raras com o uso da fluvastatina, acarretando algumas poucas vezes elevações relevantes das transaminases, com restabelecimento dos níveis basais após (6) ou, por vezes, até mesmo durante o tratamento, sem maiores repercussões clínicas (4).

Embora os valores médios de CK encontrados nas duas fases da pesquisa não tenham diferido de maneira acentuada, em três casos houve alterações, podendo sugerir algum dano muscular, apesar de não terem apresentado qualquer tipo de sintoma.

Na literatura estão descritas elevações de CK com o uso da fluvastatina, porém raramente são maiores do que 10 vezes o valor basal, retornando ao normal após o tratamento (4,6). A fluvastatina raramente é associada à rabdomiólise quando comparada a outras estatinas. Só há um caso publicado de rabdomiólise por fluvastatina (7). Diferenças bioquímicas e farmacocinéticas entre a fluvastatina e outras estatinas podem ser importantes no desenvolvimento dessa miopatia. O risco de dano muscular pode aumentar com doses mais altas de estatina, certas comorbidades (hipotireoidismo, insuficiência renal, trauma recente, idade avançada, período perioperatório) e quando associadas a outros medicamentos, como fibratos, ciclosporina, antifúngicos e antibióticos macrolídeos (8).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações que podem ter influenciado os resultados, deve-se destacar o número reduzido de pacientes incluídos no estudo, que impediram a análise de subgrupos, como sexo, comorbidades associadas e outros.

Além disso, o número reduzido de pacientes foi fator limitante para se encontrar uma significância estatística nas alterações dos triglicerídeos e do HDL-colesterol. A ausência de um grupo-controle impediu a análise objetiva dos paraefeitos da terapêutica.

CONCLUSÕES

A fluvastatina administrada durante o período de avaliação de 30 dias, em doses diárias elevadas, mostrou-se capaz de reduzir significativamente o colesterol total e LDL-colesterol, sem alterações significativas da função hepática ou evidências definidas de dano muscular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MURRAY CJ, LOPEZ AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Bureau of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1269-1276
2. DA LUZ PL, SERRANO CVJr., et al. Relação entre hiperlipidemia e disfunção endotelial. RBM. 1996; 53 (4): 227-236.
3. ROSENSON RS, TANGNEY CC. Implicações para a Redução dos Eventos Cardiovasculares. JAMABrasil. 1998; 2, 8.
4. BALLANTYNE CM, PAZZUCCONI F, PINTÓ X, et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin Extended-Release Delivery System: A Pooled Analysis. Clinical Therapeutics 2001; 23 (2): 177-92.
5. STEINBERG D, GOTTO AM Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels. JAMA. 1999; 282: 2043-2050.
6. PLOSKER GL., WAGSTAFF AJ. Fluvastatin: A review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. Drugs 1996; 51: 433-459.
7. MODI JR, CRATTY MS. Fluvastatin-induced rhabdomyolisis. Ann Pharmacother 2002; 36: 1870-4.
8. OMAR MA, WILSON JP. FDA adverse events reports on statin-associated rhabdomyolisis. Ann Pharmacother 2002; 36; 288-95.
9. Isaacsohn JL, LaSalle J, Chao G, Gonasun L. Comparison of treatment with fluvastatin extended-release 80-mg tablets and immediate-release 40-mg capsules in patients with primary hypercholesterolemia. Clin Ther. 2003 Mar; 25(3):904-18.