

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 7 - nº4

ISSN 2238-1341

Atualização

Situações especiais em dislipidemias

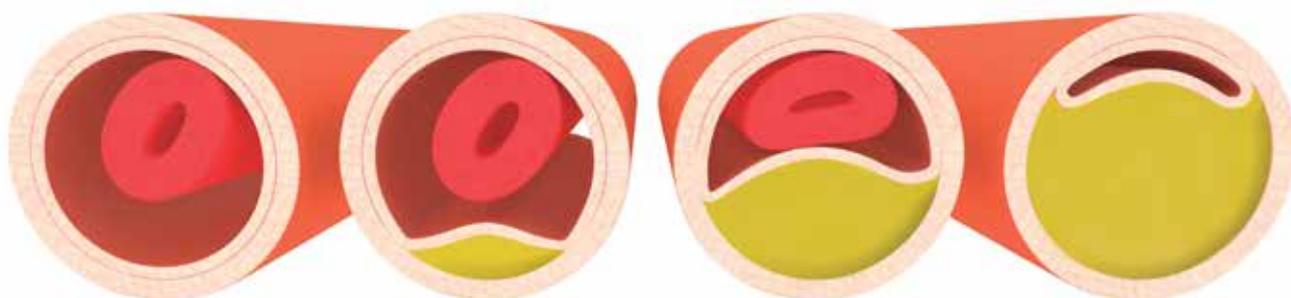
Adesão às terapias hipolipemiantes: melhorando os desfechos clínicos

Em debate

Novos fármacos no tratamento da hipercolesterolemia

Destaque

Medicina integrativa: uma nova abordagem de tratamento multidisciplinar



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:



Indapen[®] SR indapamida

**Potência e proteção cardiovascular
no tratamento da hipertensão** ^{1,2,3,4}

**A Indapamida é mais potente
do que a HCTZ em doses
habituais (reduz a PAS até
54% mais do que a HCTZ)¹**

Proteção para o paciente Hipertenso e Diabético:

- **Redução da microalbuminúria²**
- **Neutralidade para o perfil glicídico e lipídico^{3,4}**



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação Medicamentosa: antiarrítmicos de Classe I.

INDAPEN[®] SR (indapamida). Registro MS nº 1.0525.0017. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação: cada comprimido contém 1,5mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. Indicações: hipertensão arterial essencial. Contraindicações: hipersensibilidade às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. É contraindicado para crianças. Precauções e advertências: contém lactose. Em caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos, portadores de insuficiência cardíaca e portadores de QT prolongado. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória e hiponatremia. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência do ocorrer crises de gota pode aumentar. Se reações de fotossensibilidade ocorrerem, é recomendável suspender o tratamento. Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode estar diminuída se houver queda da pressão arterial. Pode dar reação positiva em exame antidoping. Gravidez e Lactação: a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. Interações medicamentosas: lítio e medicamentos antiarrítmicos e causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina), alguns antipsicóticos, inibidores da ECA, AINEs e salicilatos, diuréticos hipercalémiantes, metformina, contraste iodado, antidepressivos tricíclicos, sais de cálcio, ciclosporina e tacrolimus, anfotericina B (via IV), glicose e mineralocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. Reações adversas: as mais comuns são: afecções cutâneas de hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. Alterações cardíacas e encefalopatia hepática podem ocorrer. Posologia: 1 comprimido ao dia, preferencialmente de manhã. O aumento da dose não aumenta seu efeito anti-hipertensivo, mas aumenta a ação diurética. É eficaz apenas quando a função renal é normal ou minimamente aumentada. Em idosos monitorar função renal e eletrólitos, ajustar a dose se necessário. (Mai 15). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1- Roush GC, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65:1041-1046. 2- Marre M et al. "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study". J Hypertens 2004; 22: 1613-1622 3-Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, He CT, Yang TC, Lian WC. "Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes". Am J Hypertens 2003 Aug;16(8):623-8. 4- Ambrosini E et al. "Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. European study group". J Hypertens 1998; 16(11): 1677-84.



Atualização

4



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Situações especiais em dislipidemias
Adesão às terapias hipolipemiantes:
melhorando os desfechos clínicos

Em debate

9



Dr. André Árpád Faludi

Novos fármacos no tratamento da
hipercolesterolemia

Destaque

13



Ana Carolina de Assis

Medicina integrativa: uma nova
abordagem de tratamento
multidisciplinar

Um dos objetivos da **Revista Cardiolípidos**, Órgão Oficial do Departamento de Aterosclerose da *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, é contribuir com informações científicas atualizadas, além de levar assuntos úteis do cotidiano aos nossos leitores.

Agradecemos o apoio do Laboratório Torrent para a realização desta edição. Esperamos abrir um novo canal de comunicação com nossos colegas, proporcionando agradáveis momentos de leitura. A revista está aberta a todos que quiserem enviar artigos e sugestões.

Boa leitura!

Diretoria do Departamento de Aterosclerose
da Sociedade Brasileira de Cardiologia

DIRETORIA

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

Coordenação editorial, criação e diagramação  Atha Comunicação e Editora - 1atha@uol.com.br



Situações especiais em dislipidemias

Adesão às terapias hipolipemiantes: melhorando os desfechos clínicos



Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Professora Livre Docente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo.

Em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu adesão como a extensão na qual um determinado comportamento individual, tal como tomar uma medicação, seguir uma dieta ou modificar o estilo de vida, é seguido conforme as recomendações de um profissional de saúde¹. Especificamente, a adesão à medicação refere-se à conformidade do paciente às recomendações feitas pelo profissional de saúde com relação aos horários, doses e frequência de uso dos medicamentos pelo período de tempo prescrito^{2,3}.

A adesão não é decorrente apenas de um único mecanismo, mas de comportamentos relacionados ao paciente, ao profissional de saúde e ao provedor, seja ele público ou privado^{2,3}. Baixa adesão à medicação pode ocorrer pela forma irregular do uso ou por tomadas com interrupção, ou ainda pela falta de persistência. A persistência refere-se à duração do uso da medicação, desde seu início até a descontinuação do tratamento^{2,3}.

A não-adesão à medicação é responsável por 30-50% do insucesso dos tratamentos e por uma variedade

de eventos adversos, desde o aumento das hospitalizações até a institucionalização de idosos frágeis, bem como o aumento dos custos de saúde^{4,5}. Cerca de metade das 3,2 bilhões de prescrições de medicação anuais nos Estados Unidos são tomadas como foram prescritas. A baixa adesão ou a não-adesão são estimadas em 33-69% das admissões hospitalares relacionadas ao uso de medicamentos e resultam em 125.000 mortes por ano nos Estados Unidos^{6,7}. Grande parte da falta de adesão se faz em tratamentos de longo prazo, para doenças crônicas, como a hipertensão, dislipidemias, diabetes e asma. Estima-se que, em 2020, o número de americanos afetados por alguma condição crônica que requeira o uso de medicação seja de 157 milhões, enquanto a adesão às medicações de uso crônico é de apenas 50-60% do que é prescrito, e a adesão à terapia cai após os primeiros 6 meses^{6,10}. A não-adesão eleva os custos do sistema de saúde, e boa parte desses custos pode ser evitada com medidas que resultem em melhora de adesão¹⁰.

Adesão a medicações hipolipemiantes

Com relação aos medicamentos hipolipemiantes, 25-50% dos pacientes descontinuem as estatinas em um ano do início do tratamento e a persistência diminui com o tempo^{11,12}. Os preditores da não-adesão às estatinas são pacientes mais jovens, do sexo feminino, de baixa renda e indivíduos não-brancos^{13,14}. A adesão às estatinas é maior em indivíduos com história de doença arterial coronária (DAC) e naqueles com múltiplos fatores de risco^{13,14}. Foi feito um estudo transversal com 67.100 pacientes com DAC que receberam prescrição de duas ou mais estatinas entre maio de 2009 e maio de 2010 para avaliar a relação entre o alcance de metas de LDL-c e a adesão à medicação, considerando-se aderente aquele que utilizasse 80% ou mais do que foi prescrito e as metas de < 70 ou < 100 mg/dL¹⁵. Os valores de LDL-c < 70 e < 100 mg/dL foram alcançados em 79,8 e 85,8% dos pacientes, respectivamente, e cerca de 80% dos pacientes foram aderentes às estatinas. Os fatores relacionados ao alcance de metas de LDL-c foram adesão às estatinas, sexo masculino, etnia asiática ou hispânica, uso de maior número de fármacos, ser portador de múltiplas comorbidades e ser hipertenso¹⁶.

Fatores associados à adesão aos medicamentos

É importante considerar na adesão aos medicamentos os comportamentos que influenciam as crenças dos pacientes sobre as medicações e a confiança no médico que as prescreve. Muitos médicos desconhecem que seus pacientes têm fortes sentimentos com relação ao uso de substâncias “químicas” vs. medicamentos “naturais”, o potencial de efeitos adversos ou a interação com outros fármacos e as possíveis diferenças de eficácia entre um medicamento de marca e o seu genérico. Os fatores que levam à não adesão às estatinas devem ser comunicados. A falta de comunicação, relações subótimas entre paciente e profissional de saúde, transição entre hospitalização e residência, depressão, déficit cognitivo e baixo nível educacional, encontrados em cerca de 90 milhões de americanos, comprometem a adesão¹⁷⁻¹⁹. O nível educacional em saúde foi definido como “o grau pelo qual um indivíduo tem a capacidade de obter, processar e compreender informações básicas de saúde e serviços necessários para a tomada apropriada de decisões”¹⁹. A partir de uma pesquisa de Chew e cols. em 4 centros de Veteranos de Guerra, 32,9% dos pacientes apresentaram nível educacional inadequado sobre a saúde, 16,9% necessitaram de ajuda para a leitura do material de pesquisa, 17,1% tiveram problemas no entendimento de suas condições de saúde e 29,6% não estavam totalmente confiantes em completar sozinhos

os formulários de saúde. É importante considerar as consequências da inadequada educação em saúde, incluindo o aumento dos custos anuais para aqueles com baixo nível educacional, sendo 4 vezes maiores quando comparados aos custos para aqueles com nível educacional mais elevado²⁰. Pacientes com baixo nível educacional em saúde e com doenças crônicas têm menos conhecimento sobre sua doença e o tratamento e menos meios de lidar com a doença do que os mais esclarecidos. Os estudos demonstram que no baixo nível educacional existe 50% mais chance de internações, comparado aos mais esclarecidos^{16,21}.

Os pacientes sentem-se frequentemente envergonhados de sua baixa capacidade de compreender e assim evitam perguntar e obter clareza sobre sua doença. Os profissionais de saúde devem estar alerta para os indícios de baixo nível educacional dos pacientes e tentar ajudá-los com essas dificuldades. A falta de empatia e a falta de um reforço positivo para as iniciativas do paciente também contribuem para a má adesão. Pesquisas demonstram que cerca de 70-90% das oportunidades de empatia na relação médico-paciente são perdidas^{3,21-23}. Os pacientes muitas vezes não percebem que os benefícios do tratamento podem não ser imediatos, o que os leva à frustração e à não-adesão às terapias^{1,3,21}. Os profissionais de saúde devem procurar entender as crenças e temores de seus pacientes sobre seus problemas, que muitas vezes não são congruentes com os conceitos do médico. Os custos das medicações são outro aspecto limitante para a boa adesão, especialmente para aqueles com baixo poder aquisitivo^{24,25}. Assim, não é de se surpreender que o fornecimento de medicamentos melhore a adesão e também reduza os desfechos clínicos, sem aumentar os custos de saúde. Estes aspectos têm importantes implicações e sugerem que o fornecimento de medicamentos a doenças crônicas pelos planos de saúde seja atitude custo-efetiva para os pagadores^{3,21}. Efeitos adversos (ou o medo dos efeitos adversos), esquemas complexos de tratamento, esquecimento ou incapacidade de tomar corretamente as medicações e a crença do paciente de que a medicação não surte efeito e que por isso não precisa dela são fatores que colaboram para a baixa adesão^{21,25}. Discutir esses pontos com o profissional de saúde irá ajudar a identificar as razões para a baixa adesão às medicações e melhorar a adesão, com técnicas individualizadas de adequação de doses, horários e esquemas terapêuticos que facilitem o seu uso crônico adequado.

Intolerância às estatinas e não-adesão

Em uma pesquisa transversal, autoadministrada pela internet, com 10.138 participantes americanos que usavam estatinas, 82,5% eram aderentes à medicação, tomando pelo menos 80% da dose prescrita no

último mês e 12% as utilizaram previamente (descontinuaram a droga). Entre aqueles que descontinuaram a estatina, 60% citaram dores musculares como a razão primária para a descontinuação da medicação, 16% alegaram o alto custo, 13% notaram ineficácia da medicação. Os que descontinuaram expressaram insatisfação com as explicações do médico sobre o tratamento do colesterol, eram mais propensos a procurar informações na internet sobre as estatinas e a não monitorar seus níveis de colesterol. Os pacientes que mudaram de estatina no passado, mas que eram atualmente aderentes ao tratamento com a nova estatina prescrita, informaram que a principal razão para a troca foram os sintomas musculares relacionados às estatinas (33%) e o custo (32%). A pesquisa também identificou que a baixa renda, dores musculares, efeito adverso e o uso de medicações concomitantes para doenças cardiovasculares eram preditores da não-adesão às estatinas. Os investigadores concluíram que uma melhor comunicação entre o profissional de saúde e o paciente sobre a importância do uso de estatinas e os potenciais efeitos adversos do tratamento são necessários para melhorar a adesão e reduzir os eventos clínicos²⁵.

Existem várias definições de intolerância às estatinas, mas de modo geral, define-se como um painel de sintomas adversos, sinais ou anormalidades laboratoriais atribuídos ou relacionados pelo paciente ao uso de estatinas e que, na maioria dos casos, interferem na sua atividade diária de sono, trabalho, tarefas domésticas ou de lazer e levam à decisão de interrupção ou redução da dose da medicação²⁶.

Mialgia é definida como dores musculares, fraqueza, sensação de peso com ou sem elevação da creatinquinase (CK), sendo o efeito adverso relatado como o mais frequente com o uso de estatinas. A mialgia é relatada por 1-5% dos indivíduos que usam estatinas em ensaios clínicos controlados e por 11-29% dos pacientes em estudos observacionais²⁷.

Os pacientes deveriam discutir os efeitos adversos com seu médico antes de decidir interromper o uso das estatinas. A definição de intolerância às estatinas requer que no mínimo três diferentes estatinas sejam testadas e não toleradas. Porém, mesmo se confirmada a intolerância às estatinas, dever-se-ia tentar a manutenção do seu uso na maior dose tolerada, isoladamente ou combinada a não-estatinas, como ezetimiba, colestiramina e inclusive o ácido nicotínico, visando o alcance de metas de LDL-c ou do não-HDL-c. O paciente intolerante a uma estatina pode não o ser a todas. A maior dose tolerada da estatina deve ser tentada mesmo que não se alcance as metas preconizadas, pois até reduções mais modestas de LDL-c melhoram os desfechos cardiovasculares.

Eventos cardiovasculares e flutuações dos níveis de LDL-c

Diretrizes europeias e canadenses sobre o uso de estatinas recomendam alvos terapêuticos fixos de LDL-c ou reduções $\geq 50\%$ no LDL-c, enquanto a Diretriz Americana de 2013 preconiza que se reduza $< 50\%$ (moderada intensidade) ou $\geq 50\%$ (alta intensidade). Ambas estratégias pressupõem que não haja variação entre as respostas individuais na redução do LDL-c. Têm-se, no entanto, dados limitados sobre a taxa de eventos cardiovasculares com relação à redução percentual de LDL-c. Dados do estudo JUPITER incluindo 17.082 indivíduos inicialmente saudáveis, de ambos os sexos, com LDL-c basal de 108 mg/dL (mediana) foram plotados em um *waterfall plot* para avaliar a variabilidade na resposta do LDL-c à rosuvastatina 20 mg/dia e o impacto de se alcançar reduções $< 50\%$ ou $\geq 50\%$ no LDL-c no risco de desenvolvimento do primeiro evento cardiovascular. Entre os participantes alocados para rosuvastatina, 3.640 indivíduos (46,3%) tiveram reduções de LDL-c $\geq 50\%$, 3.365 indivíduos (42,8%) tiveram redução de LDL-c > 0 , mas $< 50\%$ e 851 indivíduos (10,8%) não reduziram ou tiveram aumento no LDL-c, comparado ao período basal. As reduções percentuais de LDL-c foram diretamente associadas ao risco de um primeiro evento cardiovascular. As taxas de eventos ao final do estudo para o desfecho primário foram 11,2, 9,2, 6,7, e 4,8 por 1000 pessoas-ano para os grupos placebo, para os sem redução de LDL-c, para reduções de LDL-c $< 50\%$ e para reduções de LDL-c $\geq 50\%$, respectivamente (Figura 1)²⁸.

Metanálise de 8 estudos clínicos controlados com estatinas avaliou a variabilidade interindividual nas reduções alcançadas do LDL-c e do não-HDL-c e suas relações com a taxa de eventos cardiovasculares. Entre 38.153 pacientes alocados para estatinas, ocorreram 6.286 eventos cardiovasculares em 5.387 pacientes no seguimento de longo prazo. Observou-se grande variabilidade interindividual nas reduções de LDL-c e não-HDL-c alcançadas com dose fixa de estatinas. Mais de 40% dos participantes dos estudos recebendo estatinas de alta intensidade não alcançaram meta de LDL-c < 70 mg/dL. Comparados aos pacientes que alcançaram um LDL-c > 175 mg/dL, aqueles que obtiveram LDL-c entre 75 e < 100 mg/dL, 50 a < 75 mg/dL e < 50 mg/dL tiveram taxas de eventos cardiovasculares ajustadas de 0,56 (Intervalo de Confiança, IC 95%: 0,46 a 0,67), 0,51 (IC 95%: 0,42 a 0,62), e 0,44 (IC 95%: 0,35 a 0,55), respectivamente. Dados semelhantes foram observados para o não-HDL-c (Figura 2)²⁹.

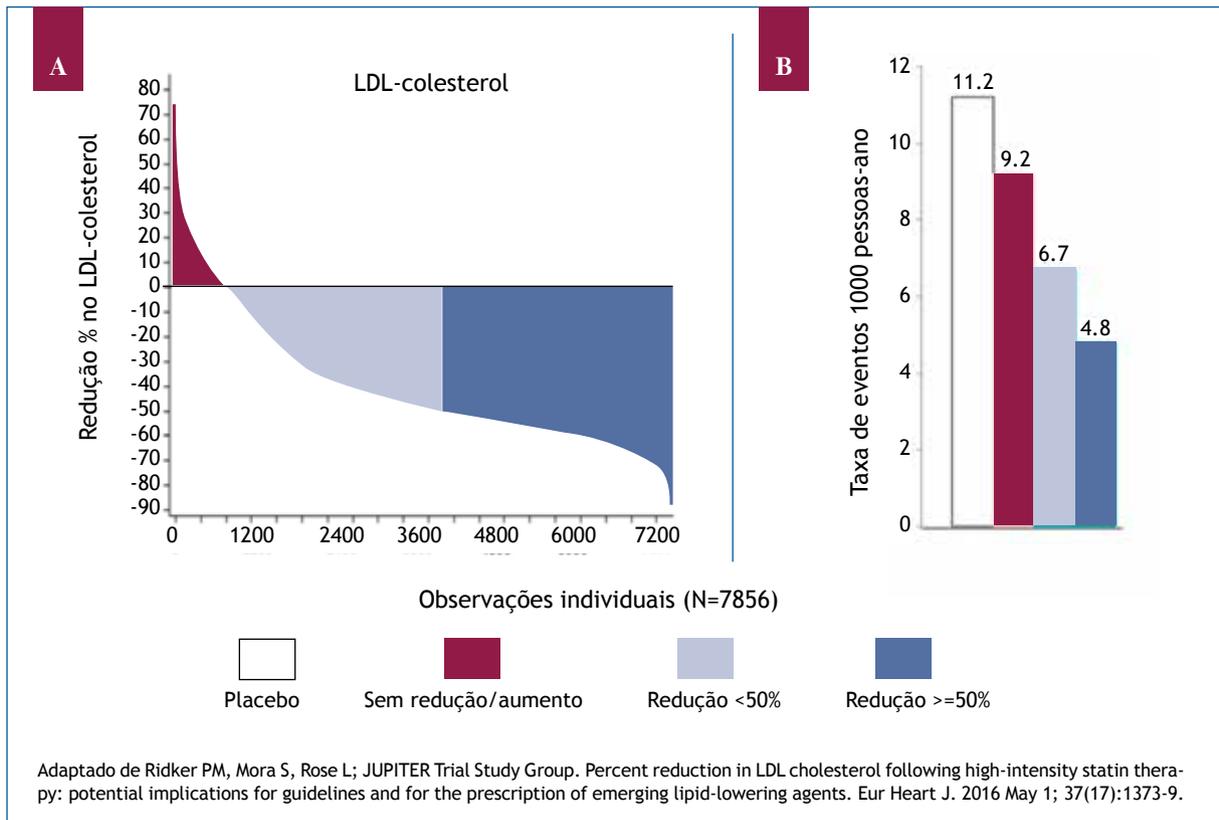


Figura 1. Waterfall plot mostrando a variabilidade da redução percentual de LDL-c em resposta ao tratamento com estatina de alta intensidade (rosuvastatina 20 mg/dia) (Painel A) e a taxa de ocorrência de um primeiro evento cardiovascular na população do estudo JUPITER (Painel B)²⁸.

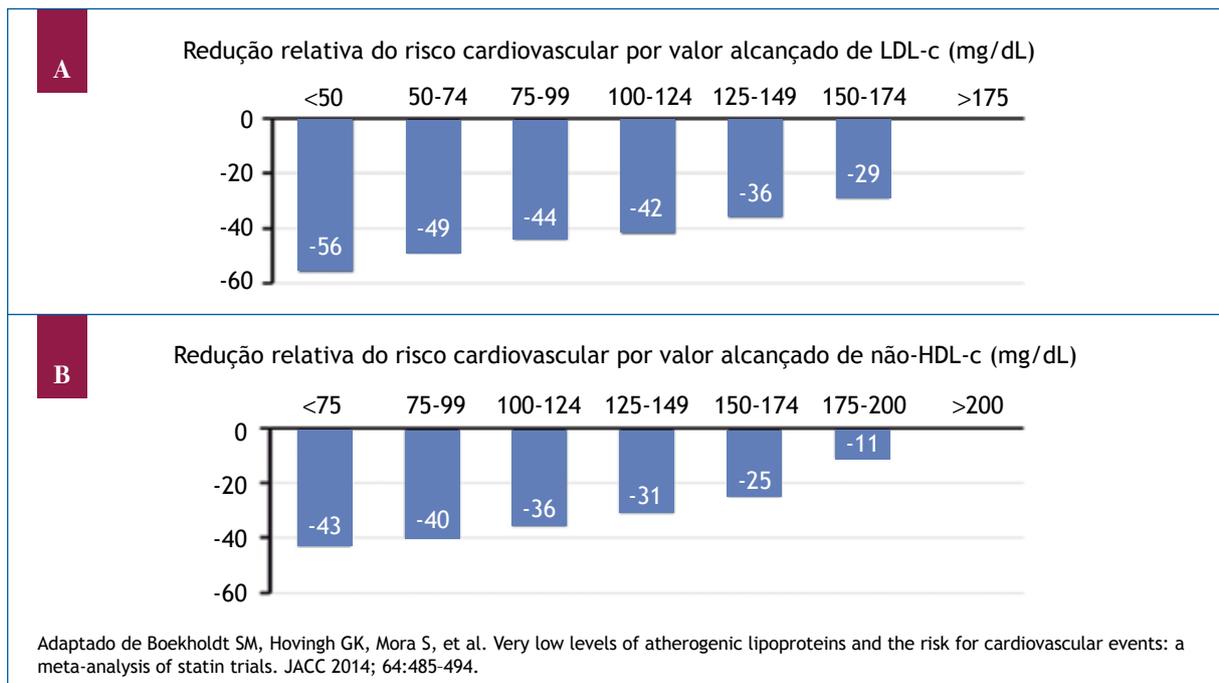


Figura 2. Redução relativa do risco cardiovascular por valor alcançado de LDL-c (mg/dL) (Painel A) e do não-HDL-colesterol (Painel B).

Conclusões

Estes dados sugerem que existe grande variabilidade nas respostas individuais às estatinas em altas doses nos níveis de LDL-c e não-HDL-c alcançados. Os pacientes que alcançaram valores mais baixos de LDL-c e não-HDL-c tiveram taxas

menores de eventos cardiovasculares do que aqueles que com as mesmas doses tiveram reduções de LDL-c e não-HDL-c moderadas. Parte destas respostas pode estar relacionada à diferença no grau de adesão às terapias recomendadas e causar impacto nos eventos cardiovasculares.

Referências

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evid Action. 2003. Acesso em 03 out. 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
- Cooper LA, Roter DL, Bone LR, et al. A randomized controlled trial of interventions to enhance patient-physician partnership, patient adherence and high blood pressure control among ethnic minorities and poor persons: study protocol NCT00123045. *Implement Sci.* 2009; 4:7.
- American College of Preventive Medicine (ACPM) Medication Adherence: Improving Health Outcomes. A Resource from the American College of Preventive Medicine. 2011. Acesso em 03 out. 2016. Disponível em: <http://c.ymcdn.com/sites/www.acpm.org/resource/resmgr/timetools-files/adherencetimetool.pdf>
- Zolnier KB, DiMatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care.* 2009; 47:826-34.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009; 119:3028-35.
- Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J.* 2011; 162:412-24.
- Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: Making it simple. *Med Gen Med.* 2005;7:4.
- Yeaw J, Benner JS, Wal JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:728-40.
- Script Your Future press release, November 2, 2011. Acesso em Out 03, 2016. Disponível em: <http://scriptyourfuture.org/wp-content/themes/cons/m/release.pdf>.
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40:794-811.
- Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust.* 1996;164:208-11.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002;288:455-61.
- Ma J, Sehgal NL, Ayanian JZ, Stafford RS. National trends in statin use by coronary heart disease risk category. *PLoS Med.* 2005;2:e123.
- Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of non-adherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1410-21.
- Chi MD, Vansomphone SS, Liu I-L, et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. *Am J Manag Care.* 2014;20:e105-12.
- Harrison TN, Derose SF, Cheatham TC, et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care.* 2013;19:e133-39.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Literacy and Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment: Number 87. Acesso em 03 out. 2016. Disponível em: <http://archive.ahrq.gov/clinic/epcsums/litsum.htm>
- Chew LD, Griffin JM, Partin MR, et al. Validation of screening questions for limited health literacy in a large VA outpatient population. *J Gen Intern Med.* 2008;23:561-6.
- Office of Disease Prevention and Health Promotion. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. Acesso em 03 out. 2016. Disponível em: <http://www.healthypeople.gov/2010/>
- Weiss BD, Palmer R. Relationship between health care costs and very low literacy skills in a medically needy and indigent Medicaid population. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17:44-47.
- Cummings DM. Medication Adherence in Chronic Cardiovascular Disease. CDC's noon conference. Greenville NC: East Carolina University; 2013. Acesso em 03 out. 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/primarycare/materials/medication>.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.
- Hsu I, Saha S, Korthuis PT, et al. Providing support to patients in emotional encounters: a new perspective on missed empathic opportunities. *Patient Educ Couns.* 2012;88:436-42.
- Piette JD, Heisler M, Krein S, Kerr EA. The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Arch Intern Med.* 2005;165:1749-55.
- Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of stain adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: Understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol.* 2013; 7:472-83.
- Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl):S72-S81.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl):S58-S71.
- Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J.* 2016 May 1;37(17):1373-9.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC* 2014; 64:485-94.

Novos fármacos

no tratamento da hipercolesterolemia



Dr. André Árpád Faludi

Chefe da seção médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC.

Três novas classes de fármacos estão disponíveis para o tratamento da hipercolesterolemia: os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina de tipo 9 (PCSK-9), aprovados recentemente no Brasil, o inibidor da proteína de transferência de triglicérides microsomal (MTP) e o inibidor da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-Apo B), estes últimos ainda não aprovados para utilização no Brasil.

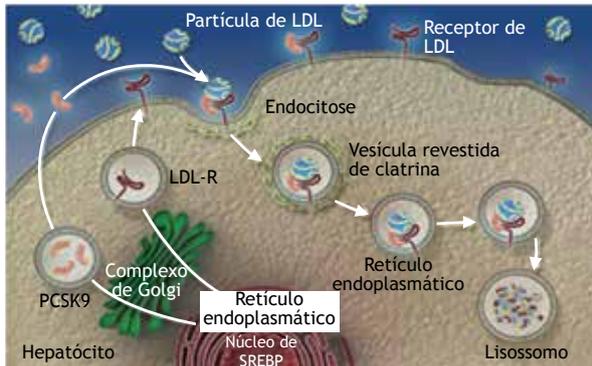
Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina de tipo 9 (PCSK-9)

Sabe-se que a funcionalidade e o número de receptores de LDL (LDL-R) expressos na superfície dos hepatócitos constitui fator determinante dos níveis plasmáticos de LDL. O LDL circulante liga-se aos LDL-R na superfície do hepatócito e libera seu conteúdo para o endossoma. Posteriormente, o receptor é reciclado de volta à superfície do hepatócito para captar mais partículas de LDL do plasma. Em condições normais, o LDL-R refaz este ciclo aproximadamente 150 vezes até que sejam degradados.

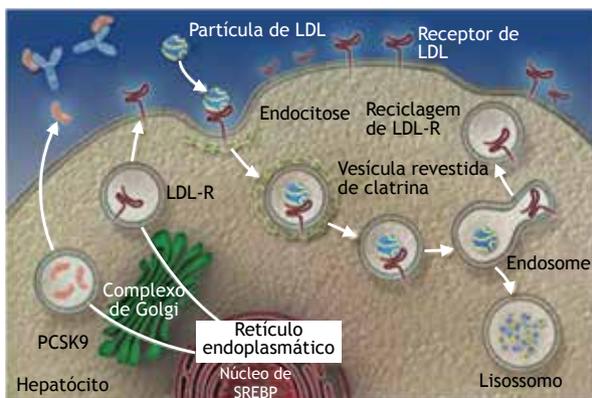
A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDL-R. Sintetizada no núcleo celular e secretada pelos hepatócitos, liga-se aos LDL-R, ocasionando sua degradação (Figura 1).

Estudos realizados em animais e mutações em seres humanos demonstraram que o ganho de função da PCSK9 ocasionava aumento da degradação dos LDL-R, com elevações dramáticas nas concentrações de LDL. Em contrapartida, mutações de perda de função da PCSK9 têm o efeito oposto: aumentam a densidade do LDL-R na superfície dos hepatócitos, com o conseqüente aumento da remoção de partículas de LDL e redução do LDL-c. Assim, a inibição da PCSK9 previne a ligação LDL-R ao PCSK9 e a subseqüente degradação lisossomal do LDL-R, aumentando a densidade dos receptores na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL (Figura 2).

Dois inibidores da PCSK9 totalmente humanos foram aprovados no Brasil para comercialização em 2016: o alirocumabe e o evolocumabe. Ambos são



LDL-R = receptor de LDL.
 Figura 1. Papel da PCSK9 na expressão do receptor de LDL.



LDL-R = receptor de LDL.
 Figura 2. Impacto dos inibidores da PCSK9 sobre a expressão de receptor de LDL.

aplicados por meio de injeção subcutânea, o alirocumabe nas doses de 75 mg ou 150 mg a cada duas semanas e o evolucumabe nas doses de 140 mg duas vezes por mês ou 420 mg uma vez por mês. Um terceiro inibidor da PCSK9 está em fase de estudo, o bococizumabe, humanizado, com previsão de lançamento somente em 2018. Essa classe farmacológica reduz de forma intensa as concentrações de LDL-c em comparação ao placebo (redução média de 60%) (Figura 3).

Estudo realizado com evolucumabe demonstrou também benefícios significativos nas outras lipoproteínas pró-aterogênicas, com redução de 52% na fração não HDL, 47,3% na apo B, 12,6% nos triglicérides, 25,5% na Lp(a) e aumento do HDL-c e da apo A1 de 7,0 e 4,2% respectivamente (Figura 4).

O alirocumabe apresentou resposta semelhante no perfil lipídico, com redução significativa de 52,3% no HDL, 54% na apo B, 25,6% na Lp(a), 17,3% nos triglicérides e elevação de HDL-c e apo A1 de 4,6% e 2,9% respectivamente ($p < 0.001$ para todas as comparações).

Quanto à indicação dos inibidores da PCSK9 (evolucumabe e alirocumabe) no tratamento das dislipidemias, adotamos as orientações do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*). Recomenda-se a utilização somente em pacientes com risco cardiovascular (CV) elevado, tendo como base as taxas de LDL-c elevadas (Tabela 1), a despeito do uso de dose máxima tolerada de hipolipemiantes (estatina + ezetimiba), ou quando sua utilização é limitada por intolerância.

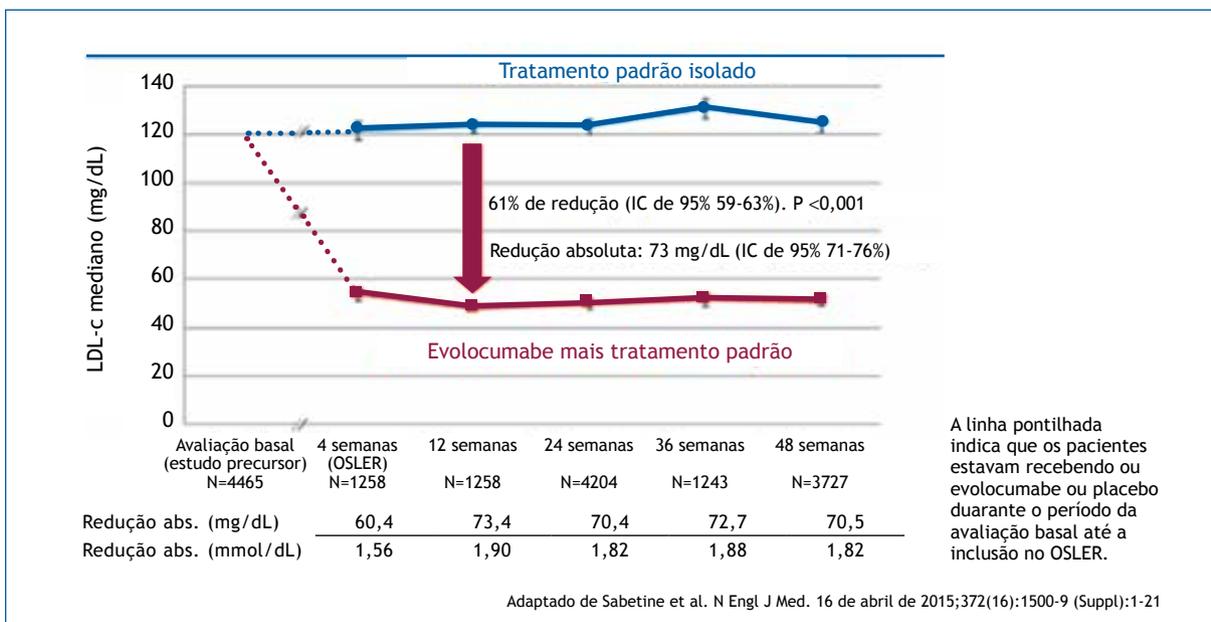


Figura 3. OSLER 1 e 2: alteração percentual no LDL-c até 48 semanas de tratamento.

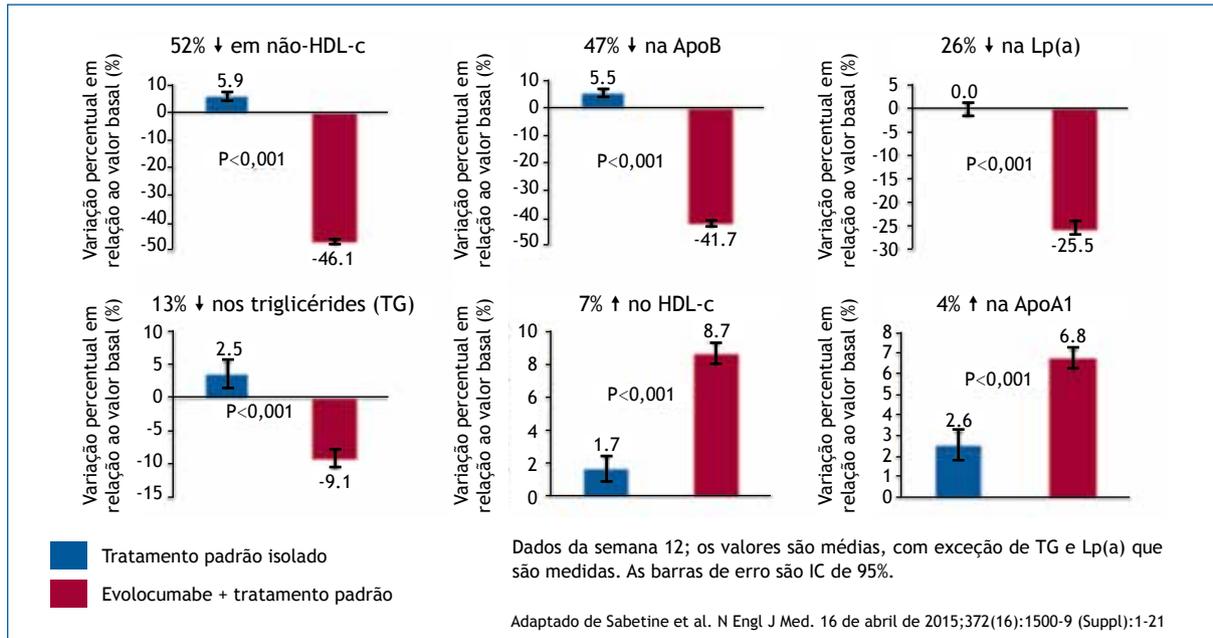


Figura 4. OSLER 1 e 2: efeito do evolocumabe em outros parâmetros lipídicos após 1 ano de tratamento.

Tabela 1. Taxas de LDL-c para indicação dos inibidores da PCSK9.

	Sem DCV	Com DCV	
		Alto risco de DCV #	Risco muito alto de DCV &
Sem hipercolesterolemia familiar ou dislipidemia mista	Não recomendado em qualquer nível de LDL-c	Recomendado somente se LDL-c persistentemente > 160 mg/dL	Recomendado somente se LDL-c persistentemente > 140 mg/dL
Com hipercolesterolemia familiar heterozigótica	recomendado somente se LDL-c persistentemente > 200 mg/dL	Recomendado somente se LDL-c persistentemente > 140 mg/dL	

Alto risco de DCV - definido pela história de síndrome coronária aguda (como infarto do miocárdio ou angina instável necessitando hospitalização), revascularização coronária ou de outro território arterial, doença cardíaca crônica, AVC isquêmico, doença arterial periférica. & Muito alto risco definido por evento CV recorrente ou evento CV em mais de um leito vascular. DCV= Doença cardiovascular.

O uso dos inibidores da PCSK9 em geral é seguro e bem tolerado. Foi descrita a ocorrência de nasofaringite, náuseas, fadiga e aumento da incidência de reações no local da injeção (vermelhidão, prurido, edema ou sensibilidade/dor).

Vale ressaltar que, até o momento, não existem estudos definitivos sobre eventos cardiovasculares. Há estudos em andamento de desfechos CV com alirocumabe e evolocumabe. O FOURIER, com mais de 27.500 pacientes, avalia o evolocumabe e os resultados são esperados para o ano de 2017. Já o ODYSSEY Outcomes, irá avaliar o alirocumabe e os desfechos CV em mais de 18.000 pacientes após síndrome coronária aguda, com resultado previsto para 2018.

Inibidor da proteína de transferência de triglicérides microsossomal (MTP)

O lomitapide é um fármaco que inibe a MTP (proteína de transferência de triglicérides microsossomal), reduzindo a formação de quilomícrons no intestino e VLDL pelo fígado. Pelo fato da VLDL ser um precursor metabólico da LDL, a LDL terá suas concentrações

plasmáticas reduzidas. Está indicado somente nos casos de hipercolesterolemia familiar homozigótica, mas seu uso ainda não foi aprovado no Brasil.

O lomitapide é administrado via oral na dose inicial de 5mg/dia e com dose de manutenção que varia de 5 a 60 mg/dia, sendo que a dose deve ser individualizada de acordo com as metas terapêuticas e com a resposta ao tratamento.

Estudo de fase 3 realizado em 29 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica com doses iniciais de 5 mg/dia e tituladas até 60 mg/dia, com mediana de 40 mg/dia, associadas à terapia de base, demonstraram, após 26 semanas de seguimento (período de avaliação de eficácia), reduções de 50% no LDL-c e de 49% na apo B. Foi descrita redução média de 12% no HDL-c nas fases iniciais do tratamento (semana 26), mas que retornaram aos valores basais com a manutenção do tratamento (78 semanas de seguimento).

Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais tais como náuseas, flatulência e diarreia. Esses efeitos podem ser minimizados pela redução da ingesta

de gordura ou pela titulação escalonada do medicamento. Tem sido descrito, em alguns pacientes, o aumento das transaminases, reversível com a redução ou descontinuação do fármaco ou mesmo transitório com a manutenção do tratamento. Em geral, não foram descritos a elevação concomitante das bilirrubinas fosfatase alcalina ou o surgimento de sintomas. Pelo seu próprio mecanismo de ação, estudos com ressonância magnética em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica demonstraram acúmulo de gordura hepática. Todavia, cabe considerar que o acúmulo de gordura no fígado varia de paciente para paciente e é acentuado pelo consumo de álcool. Os efeitos do acúmulo de gordura decorrente desta intervenção medicamentosa no longo prazo são desconhecidos.

Apesar de a MTP estar envolvida na absorção de vitaminas lipossolúveis, estudos não demonstraram nenhum efeito significativo do tratamento com lomitapide sobre os níveis plasmáticos de vitaminas A e D. Este fármaco reduz os níveis plasmáticos de vitamina E, que é transportada principalmente por LDL, entretanto, os portadores de hipercolesterolemia familiar têm níveis altos de vitamina E, que permanecem dentro ou acima da faixa normal mesmo após o uso do lomitapide.

Inibidores da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-Apo B)

O antissenso da Apo B 100 é indicado para portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica. Ainda não aprovado no Brasil, é administrado por via subcutânea e consiste de oligonucleotídeos que atingem o núcleo do hepatócito e formam uma cópia com defeito de transcrição que é reconhecida e degradada por uma RNase H, portanto, impedem a formação (tradução) da proteína apo B. Além de reduzir a formação de VLDL, os produtos de sua metabolização também são reduzidos, como o IDL, LDL e, inclusive, a lipoproteína(a). Estudos fase 3 mostraram que a eficácia do produto é bastante variável, com reduções de 25% a 37% em média, dependendo das características das populações estudadas (formas homozigóticas ou heterozigóticas da hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemias graves ou pacientes de alto risco cardiovascular). Eventos adversos são comuns, principalmente reações no local de aplicação, aumento de enzimas hepáticas e esteatose, que em geral declinam com o uso do fármaco, mas outro evento adverso comum são os sintomas de resfriado, que tende a persistir mesmo no longo prazo.

Referências recomendadas

- Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515-24.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-99.
- NICE technology appraisal guidance. 2016. Acesso em 10 out. 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/chapter/1-Recommendations>.
- Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:14.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
- Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL, Savoy YE, Petras SF, Chang G, et al. CP-346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res.* 2003;44(10):1887-901.
- Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL, Movva R, Gadi R, Bloedon LT, et al. Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):227-39.
- Goldberg AC. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2010;4(5):350-6.
- Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9719):998-1006.
- Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(3):689-99.

Medicina integrativa: uma nova abordagem de tratamento multidisciplinar

Ana Carolina de Assis
Jornalista

A expansão do autoconhecimento e do equilíbrio de forma ampla e profunda tem sido cada vez mais uma escolha para melhorar a qualidade de vida e a saúde. As pessoas vem procurando maneiras de compensar o estilo de vida contemporâneo por meio de práticas que tragam o alinhamento do corpo, da mente e do espírito. O aprofundamento na relação entre o físico, o mental e o emocional é uma evolução no caminho em busca do bem-estar maior.

A medicina alternativa ganhou força a partir da década de 1960, principalmente por sua atuação no auxílio a doenças crônicas e aumento da qualidade de vida. Uma nova consciência de que o estilo de vida impacta diretamente na saúde e no bem-estar passou a ser disseminada, estudada e aplicada em todo o ocidente juntamente com o resgate de ensinamentos orientais mais tradicionais, refletindo uma possível insatisfação com o sistema de saúde moderno. Muitos, independente da profissão, têm uma ideia e até mesmo uma opinião sobre as terapias alternativas. Mas quando se trata de medicina integrativa (MI) há muito o que ser explorado.

Em uma revisão sistemática, Otani MAP e Barros NF¹ compilaram mais de 40 estudos e definições sobre a MI. A dupla mostra que, no final dos anos 1990, já surgiam aspirações para uma nova abordagem e integração de modelos terapêuticos, buscando ir além da lógica complementar. Pela raiz da palavra integrar, definida como verbo, tem o sentido de incluir ou incorporar um elemento, formando um todo coerente. Na forma pronominal, integrar-se, significa unir-se formando um todo harmonioso ou, ainda, adaptar (alguém ou a si mesmo) a um grupo, uma coletividade; fazendo sentir-se como um membro antigo ou natural dessa coletividade*. Podemos dizer que a palavra, por si só, dispensa a superficialidade e convida para a conversa.



A MI é a fronteira, é o futuro. É uma combinação do cuidado à saúde convencional e não convencional.²

*Foca na saúde e na cura e não somente na doença e no tratamento. Vê o paciente como uma pessoa completa: mente, corpo e espírito. Enfatiza o paciente como provedor da relação e a prevenção de doenças.*³

Entre inúmeras definições em um debate que na verdade é só a ponta do *iceberg*, Otani e Barros¹ observaram que há uma segmentação básica entre os autores que vem publicando sobre o tema. Uma linha aborda a combinação da medicina convencional e da medicina alternativa e complementar, enquanto a outra identifica a medicina integrativa como um novo paradigma mais abrangente, com alcance além da simples combinação de diferentes modalidades de tratamento. Seguindo a perspectiva deste último grupo, incluir conhecimentos de medicinas complementares já na graduação seria um caminho para a execução de tais terapias e de seu processo de profissionalização.

Embora exista um debate conceitual, a premissa de que a medicina integrativa não é sinônimo de medicina complementar e agregará o que for mais indicado para o paciente, com segurança e eficácia cientificamente estudadas, sendo convencional ou complementar, aceitando os tratamentos de forma receptiva e harmoniosa, visando o benefício do paciente e caminhando para uma nova abordagem multidisciplinar é a visão que poderá para a evolução do sistema de saúde moderno.

*MI sugere que as terapias convencionais e as não convencionais sejam usadas em conjunto para um maior potencial de cura do paciente. Ambas podem ser utilizadas como tratamento de primeira linha.*⁴

Referências

1. Otani MAP, Barros NF. A Medicina Integrativa e a construção de um novo modelo na saúde. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Oct 25]; 16(3):1801-11.
2. Ross C, Haussler KK, Kenney JD, Marks D, Bertone JJ, Henne-man K, May KJ. Frontier medicine: the future and integrative medicine. Vet Clin North Am Equine Pract 2001; 17(2):351-77.
3. Hughes EF. Overview of complementary, alternative, and integrative medicine. Clin Obstet Gynecol 2001; 44(4):774-9.
4. Hageness SM, Kreitzer MJ, Kinney ME. Complementary, integrative and holistic care in emergency nursing. Nurs Clin North Am 2002; 37(1):123-33.

* Acepções extraídas do Dicionário Eletrônico Houaiss, 2009.

O Dr. Paulo de Tarso Lima, médico-cirurgião e mestre em medicina pela Universidade de São Paulo, com formação em medicina integrativa pelo Programa de Medicina Integrativa da Universidade do Arizona, autor do livro Medicina integrativa: a cura pelo equilíbrio e coordenador do curso de pós-graduação Bases da Medicina Integrativa do Hospital Israelita Albert Einstein, é um dos precursores da prática no Brasil e define alguns princípios básicos.

Livro do
Dr. Paulo de Tarso Lima



Os princípios

- Parceria entre o paciente e o médico no processo de cura.
- Uso apropriado de métodos e terapias oriundos da medicina convencional e de sistemas médicos tradicionais para facilitar o processo inato de cura.
- Consideração de todos os fatores que influenciam a manutenção da saúde e o aparecimento das doenças, incluindo-se o corpo, a mente e o espírito, bem como a comunidade (suporte social).
- Uso de métodos e terapêuticas naturais, efetivos e não invasivos, sempre que possível.
- Utilização de conceitos cientificamente atestados na promoção da saúde e na prevenção e tratamento das doenças.
- Estabelecimento de uma abordagem interdisciplinar e transcultural comprometida com o processo de autoconhecimento e desenvolvimento humano.
- Reconhecimento de que a boa medicina deve ser baseada em boa ciência, devendo ser investigativa e aberta a novos paradigmas.

AZUKON[®] MR

gliclazida

A GLICLAZIDA QUE OFERECE BENEFÍCIOS ALÉM DA CARDIOPROTEÇÃO.^{1,2,3}



CONTROLE GLICÊMICO

**CURTO
PRAZO**

Redução
do nível
de HbA1C em
1,2% em
27 semanas.⁴

**LONGO
PRAZO**

Adiamento em
27,7 anos
da necessidade
de insulinização.²
(após o início do DM2)



Apresentação 30 mg x 30 comprimidos.

CONTRAINDICAÇÃO: INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: BETABLOQUEADORES.

AZUKON[®] MR (gliclazida). Registro MS n.º 1.0525.0019. USO ORAL. USO ADULTO. Composição, Forma farmacêutica e apresentação: cada comprimido contém 30 mg de gliclazida. Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada. **Indicações:** tratamento de diabetes não insulino dependente, diabetes no obeso, diabetes no idoso e diabetes com complicações vasculares. **Contraindicações:** cetoacidose diabética, coma e pré-coma diabético, insuficiência hepática ou renal grave, em associação ao miconazol oral, diabetes tipo 1, em pacientes com conhecida sensibilidade às sulfamidas e a outros componentes da fórmula e na amamentação. **Precauções e advertências:** risco de ocorrer hipoglicemia quando administrada em diabéticos com insuficiência renal e/ou hepática graves e na superdose do produto. No caso de intervenção cirúrgica, deve-se considerar o uso da insulina. A ingestão conjunta com álcool pode potencializar o efeito hipoglicêmico. **Interações medicamentosas:** miconazol oral, fenilbutazona sulfamidas antibacterianas, álcool, cumarínicos, IMAOs, betabloqueadores, diazepam, tetraciclina, cloranfenicol, clofibrato, álcool, barbitúricos, corticoides, diuréticos, estroprogestativos e outros antidiabéticos. **Reações adversas:** hipoglicemia, reações cutâneas que regrediram após a interrupção do medicamento. Distúrbios digestivos do tipo: náuseas, vômitos, gastralgias, diarreia e constipação são raros. Estes efeitos diminuem tomando **AZUKON[®] MR** no café da manhã. **Posologia:** somente em adultos; a dose diária pode variar de 30 a 120 mg em uma única tomada diária. Recomenda-se a sua tomada juntamente com o café da manhã. A dose deverá ser ajustada conforme a resposta individual de cada paciente. **Posologia inicial:** 30 mg/dia. Se necessário, os ajustes posológicos serão feitos em escalas de 30 mg, em função da resposta glicêmica e deverão obedecer um intervalo de, pelo menos, 2 semanas entre si. A dose diária não deve ultrapassar 120 mg, sempre em tomada única no café da manhã. A posologia para o idoso é a mesma que para o adulto com menos de 65 anos. Nos pacientes portadores de insuficiência renal leve ou moderada a posologia será a mesma da dos pacientes com função renal normal. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. (Mar 16). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72. 2. Satoh J *et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract;70(3):291-7, 2005 3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre aspectos específicos de Diabetes (tipo 2) relacionados à Cardiologia. Vol. 102, nº 5, supl 1, maio 2014. 4. Schernthaner G *et al.* Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest; 34(8):535-42, 2004.

rosucor[®]

rosuvastatina cálcica

A ROSUVASTATINA DO CORAÇÃO COM EFICÁCIA COMPROVADA NA REDUÇÃO DE LDL-c.^{1,2,3}

A **Rosuvastatina** tem **menor** risco de **interação** medicamentosa do que a **Atorvastatina**^{3,4}

A **Rosuvastatina** é a estatina **mais potente** na redução de LDL-c.^{2,5,6}



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Interação Medicamentosa: antagonista da vitamina K.

ROSUCOR[®] (rosuvastatina cálcica). Registro MS nº 1.0525.0043. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS. Composições, Forma farmacêutica e Apresentações: Rosucor[®] 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor[®] 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos. Indicações: como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. Em pacientes adultos: com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). ROSUCOR[®] também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade: é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia, miopatia ou rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado aumento dos níveis de HbA1c e da glicose sérica e em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes mellitus. Deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. **Interações medicamentosas:** varfarina/antagonistas da vitamina K, inibidores da protease, ciclosporina, fenofibratos e genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. Foram observados, em pequeno número, casos de aumento de transaminases hepáticas, CK, HbA1c e proteinúria. **Posologia:** pode ser ingerido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação. Comprimidos de 10 mg podem ser partidos, os de 20 mg não devem ser partidos. A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral, em dose única diária, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. Adultos: Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou aqueles que necessitem meta agressiva de redução de LDL-c, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. Hipercolesterolemia familiar homozigótica: recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos: para hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dose de 5 a 20 mg ao dia, e a dose deve ser apropriadamente titulada. Para hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos). Populações Especiais: - Idosos: a faixa de doses habitual. - Pacientes com insuficiência renal: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - Pacientes com insuficiência hepática: a faixa habitual de doses se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. Raça: tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos, devendo ser considerada uma dose inicial de 5 mg. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. Terapia concomitante: O risco de miopatia é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina, por exemplo, a ciclosporina e alguns inibidores da protease. Em situações que a coadministração é inevitável, o benefício, o risco e o ajuste de posologia devem ser cuidadosamente considerados. **(Ago 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. Strandberg TE, et al. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label, comparison of the effects of rosuvastatin 10mg/d and atorvastatin 10mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY Study. Clinical Therapeutics, 2004; 26(11): 1821-34. 2. Jones PH, et al; STELLAR Study Group. "Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses" (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003;93(2):152-160. 3. Fonseca FAH. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005;85(Supl V):9-14. 4. Rabbani SA, Mahtab S. Rosuvastatin: a review of pharmacodynamics and pharmacokinetic properties. Br J Med Health Res. 2014; 2(4):1-20. 5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose." Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl. 3):1-22. 6. Stone NJ, et al. "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol 2013.