

# cardiolípides

*e risco cardiovascular*

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 9 - nº 1

ISSN 2238-1341

## Entrevista

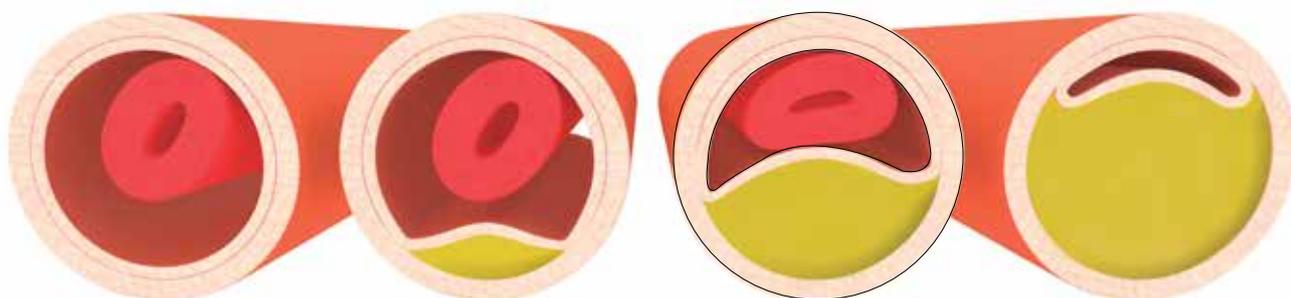
Dra. Maria Cristina Izar  
Objetivos da nova diretoria do DA

## Em debate

Pioglitazona: reduzindo a doença cardiovascular e o diabetes

## Destaque

Redução agressiva do LDL-C em pacientes com diabetes:  
o que os estudos mostram?



Realização:



DEPARTAMENTO DE  
**ATEROSCLEROSE**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:



# NEBLOCK®

cloridrato de nebivolol

O betabloqueador que oferece vários benefícios aos pacientes.<sup>1,2</sup>



**GUIDELINE ESC 2016:** indicado para o tratamento da Insuficiência Cardíaca.<sup>3</sup>

**É o mais cardiosseletivo** entre os Betabloqueadores.<sup>4</sup>

**Apresenta ação vasodilatadora** pela liberação de óxido nítrico.<sup>5</sup>



**NEBLOCK® (cloridrato de nebivolol)**, Reg. MS nº 1.0525.0056. **USO ORAL. USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** Composições, formas farmacêuticas e apresentações: **NEBLOCK® 5 mg:** cada comprimido contém 5,45 mg de cloridrato de nebivolol; embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, sulcados em cruz em um dos lados e liso do outro lado. Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais. **Indicações:** hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (IC); tratamento da IC deve ser feito em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade ≥ 70 anos. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v., doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular; bloqueio cardíaco de 2º e 3º grau (sem marcapasso), história de broncoespasmo e asma brônquica; feocromocitoma **não tratado**; **acidose metabólica**; **bradicardia (FC < 60 bpm)**, hipotensão arterial, distúrbios circulatórios periféricos graves. **Contraindicado** para crianças e adolescentes. **Precauções e advertências:** precauções no uso de certos anestésicos que causam depressão do miocárdio. Não deve ser administrado a pacientes com ICC não tratada. Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento deve ser interrompido gradualmente. Se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 bpm em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida. Perturbações circulatórias periféricas, bloqueio cardíaco de 1º grau, angina de Prinzmetal. A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada. Em pacientes com DPOC. **Gravidez:** não deve ser utilizado sem orientação médica. **Lactação:** a amamentação não é recomendada. Não se recomenda em crianças e adolescentes. Pode ser necessário o ajuste da dose em idosos e em pacientes com insuficiência renal. **Interações medicamentosas:** antiarrítmicos de classe I, antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem e anti-hipertensivos de ação central. Sildenafil também deve ser evitado. Antiarrítmicos de classe III, anestésicos-halogenados voláteis, fentanil, insulina e anti-diabéticos orais. Glicosídeos digitálicos antagonistas de cálcio do tipo diidropiridina, antipsicóticos, antidepressivos e AINEs. Paroxetina, fluoxetina, tiordazina, quinidina, cimetidina e nicardipino. **Reações adversas:** na maioria são de intensidade leve a moderada e as mais frequentes são: cefaleia, tontura, parestesia, dispnéia, obstipação, náusea, diarreia, fadiga, edema, bradicardia, hipotensão, tonturas e hipotensão postural. **Posologia:** os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições. Podem ser partidos em 4 partes iguais. **Hipertensão:** adultos – recomenda-se 5 mg/dia. **Insuficiência renal:** a dose inicial recomendada é 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/dia. **Insuficiência hepática:** nestes doentes está contraindicado. **Idosos:** com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada para 5 mg/dia; com idade superior a 75 anos, deve-se proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes. **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o seu uso. **Insuficiência cardíaca (IC):** o tratamento tem que ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada. Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas 6 semanas. Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento. O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, de acordo com a tolerabilidade do paciente: 1,25 mg, 1 vez/dia, aumentando para 2,5 mg, 1 vez/dia, depois para 5 mg, 1 vez/dia e posteriormente para 10 mg, 1 vez/dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg, 1 vez/dia. Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento, pois pode originar agravamento da IC. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana. **Insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico com insuficiência renal leve a moderada. Não se recomenda com insuficiência renal grave.** **Insuficiência hepática:** nestes pacientes está contraindicado. **Idosos: não é necessário ajuste posológico.** **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o uso. **(Out 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**REFERÊNCIAS:** 1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl. 2004; 1: 17-32. 2. Moen MD, et al. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 2006; 66 (10): 1389-409. 3. Ponilowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128. 4. Rosei EA, et al. Metabolic profile of Nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107. 5. Kamp O, Metra M, Bugatti S, Bettari L, Dei Cas A, Petri N, et al. Nebivolol: Haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. Drugs. 2010;70:41-56.

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



## Entrevista

4



Dra. Maria Cristina Izar  
Objetivos da nova diretoria do DA

## Em debate

6



Dr. André Árpád Faludi  
Pioglitazona: reduzindo a doença cardiovascular e o diabetes

## Destaque

10



Dra. Adriana Bertolami  
Redução agressiva do LDL-C em pacientes com diabetes: o que os estudos mostram?

# EDITORIAL

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 – **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Vice-presidente - **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Científico – **Dra. Viviane Zorzanelli R. Giraldez**

Diretor Financeiro - **Dr. Marcelo Heitor V. Assad**

Diretora Administrativa - **Dra. Adriana Bertolami**

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



# Objetivos da nova diretoria do DA



## Dra. Maria Cristina Izar

Presidente do Departamento de Aterosclerose – DA (2018-2019)

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1981) e Doutora em Medicina (Cardiologia) pela Universidade Federal de São Paulo (2001). Possui Título de Especialista em Cardiologia pelo MEC e AMB, além de ter curso de Administração Hospitalar. Foi Research Fellow do Mount Sinai School of Medicine, da New York University de 1995 a 1996. Atualmente é Livre Docente em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (2010), Professora Afiliada da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo e Pesquisadora Nível 2 do CNPq. Coordena o Laboratório de Biologia Molecular do Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular da UNIFESP. Na gestão do Dr. Marcelo Bertolami (2006-2007), participou da comissão científica do Congresso. Atuou como diretora científica com o Dr. Hermes Xavier (2012 -2013) e, na Gestão do Dr. André Arpad Faludi (2016-2017), foi convidada para ser vice-presidente.

## Quais as perspectivas do Departamento de Aterosclerose - DA para 2018-2019?

Na gestão de 2016-2017, foram desenvolvidas duas diretrizes importantes: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose e Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Essa última diretriz se materializou em duas publicações, na versão em inglês, no periódico *Diabetology and Metabolic Syndrome* (<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0251-z>) e, na versão em português, nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, resultado de um trabalho conjunto e bem engrenado de três importantes sociedades médicas. Foi também realizado um posicionamento sobre a flexibilização do jejum para coleta do perfil lipídico, neste caso, envolvendo também Sociedades Brasileiras de Patologia e Análises Clínicas. A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose também está publicada nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Com base neste trabalho realizado pela gestão anterior, um dos objetivos da nova diretoria do DA neste biênio será o preparo, a publicação e

a disseminação de três materiais adjacentes a cada uma das referidas diretrizes para uso na prática clínica, sendo eles o *pocket book* (prático e dinâmico), o Sumário executivo (resumo com os tópicos principais) e 30 perguntas e respostas (questões comentadas com dúvidas, mitos e polêmicas). Essas propostas seguem a nova política da SBC, que nasce com o propósito de tornar a atualização médica sempre mais efetiva para a prática clínica.

## Haverá o desenvolvimento de novas diretrizes?

Nesse biênio já foram estruturadas as comissões científicas para atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar e da Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde Cardiovascular.

## Qual a importância de uma transição harmônica entre diretorias?

Uma transição bem integrada é de suma importância para a continuidade dos projetos, por essa razão, manteve-se a participação da diretoria anterior. Dois membros desta gestão fizeram parte da diretoria anterior e, de maneira geral, as atividades do DA que foram estabelecidas serão mantidas neste biênio.

## O grande benefício que o DA pode trazer para a população é disseminar a melhor evidência clínica para chegar aos pacientes

### Os preparativos do Congresso Brasileiro de Aterosclerose já começaram?

Outra força da diretoria será a realização do XVI Congresso Brasileiro de Aterosclerose, que acontecerá em agosto de 2019, em Campos de Jordão, no Grande Hotel Senac. Parte da diretoria do Congresso já está definida: Dr. Raul Dias dos Santos - Presidente; Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca - Comissão Científica; Dr. Henrique Tria Bianco - Temas Livres. Há ainda em andamento a elaboração de dois livros, um sobre diabetes e doença cardiovascular e outro, voltado para a doença aterosclerótica, os quais serão divulgados em congressos de grande repercussão no nosso país. Lembrando que o DA também participa de atividade pré-congresso no Congresso Brasileiro de Cardiologia com o Simpósio Anual do Departamento de Aterosclerose, este ano em 14/09/2018, das 9:00 às 12:30hs, contando com temas e nomes relevantes na área de dislipidemias e aterosclerose.

### Como o DA divulga as propostas desenvolvidas?

A divulgação é feita por meio do site e disparo de mala direta. Há a proposta de reestruturar o site com o intuito de modernizá-lo, torná-lo mais dinâmico e atualizado. Reestruturar a versão para acesso de dispositivos móveis, melhorar a navegabilidade, construir uma área para leigos e outra para médicos e profissionais da área de saúde, criando mais interação e espaço para apresentar de forma efetiva todas as propostas científicas em desenvolvimento.

### Como o DA quer aprimorar sua atuação?

Uma das metas dessa gestão é estimular e aumentar a participação dos sócios, aprimorando nossa comunicação. Além de sermos parte da SBC, somos filiados à *International*

*Atherosclerosis Society* – IAS. É importante que os associados utilizem os recursos oferecidos pela IAS, como os Newsletter, artigos científicos selecionados, calendário de eventos internacionais e nacionais e outros conteúdos de atualização de interesse da área. É essencial que os associados acessem o site e conheçam os serviços que o DA pode oferecer.

### O trabalho do DA é voltado apenas para os médicos ou também para pacientes?

O grande benefício que o DA pode trazer para a população é disseminar a melhor evidência clínica para chegar aos pacientes. Um ponto interessante é que os especialistas do DA vêm se reunindo para criar protocolos de acesso a medicamentos de alto custo. O DA participa de campanhas públicas para incorporação de fármacos a serem disponibilizados aos pacientes, integrados a associações de pacientes. O DA pretende produzir vídeos curtos para disponibilização no site, *smartphones* e *tablets*, para atender a crescente busca por informações imediatas e rápidas.

### Em sua opinião, qual o maior desafio da instituição atualmente?

Diminuir a lacuna entre o que existe de evidência científica e a utilização das melhores práticas médicas para toda população, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS), razão pela qual nos debruçamos com afinco na elaboração de diretrizes e conteúdo para atualização médica. Oferecer um documento atual, robusto, bem estruturado, consolidado e referendado é o primeiro passo para a atualização da classe médica e esclarecimento da população.

### Há parceria com outras instituições?

Participam da diretoria do DA membros de diversas instituições do país representativas de grupos que estudam dislipidemia, aterosclerose e prevenção cardiovascular. Além disso, contamos parcerias com outras sociedades médicas, como a SBD, SBEM, SBPC e SBAC, além do Núcleo de Estudos em Diabetes e Doença Cardiovascular e, Núcleo de Estudos em Nutrição e Saúde Cardiovascular.

### Gostaria de acrescentar alguma informação?

Gostaria de apresentar a nossa diretoria que vem trabalhando de maneira bem entrosada para efetivar com sucesso todas as ações propostas para esse biênio no DA, temos a satisfação de contar com a colaboração de: José Francisco Kerr Saraiva - Vice-presidente; Adriana Bertolami - Diretora Administrativa; Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez - Diretora Científica; Marcelo Heitor Vieira Assad - Diretor Financeiro; Marcelo Bertolami - Coordenador do Núcleo de Estudos em Diabetes e Doença Cardiovascular; Ana Maria Pita Lottenberg - Coordenadora do Núcleo de Estudos em Nutrição e Saúde Cardiovascular.

# Pioglitazona: reduzindo a doença cardiovascular e o diabetes



**Dr. André Árpád Faludi**

Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Doutor em medicina pela FMUSP, Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC - 2016-2017.

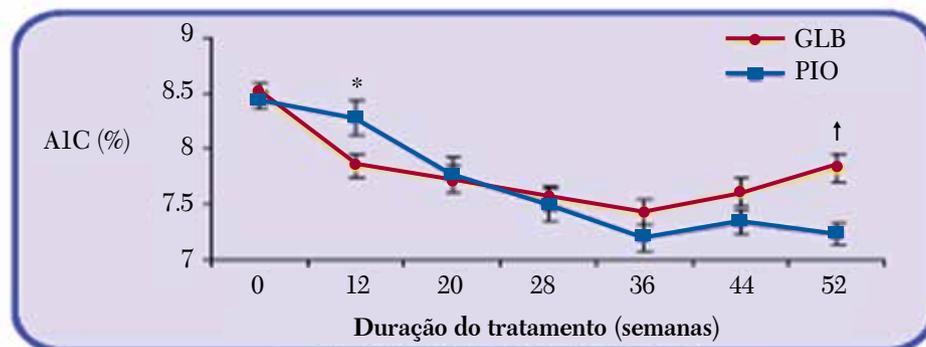
O diabetes tipo 2 (DM2) aumenta dois a três vezes o risco de doenças cardiovasculares em comparação com pacientes não diabéticos, e a mortalidade cardiovascular (CV) é responsável por cerca de 80% de mortalidade nesta população<sup>1,2</sup>. Metanálise demonstrou que o risco relativo (RR) para doença coronária ou acidente vascular cerebral (AVC) foi estimado em 1.18% para cada incremento de 1% nas taxas de hemoglobina glicada (HbA1c)<sup>3</sup>.

As tiazolidinedionas são agonistas dos receptores PPAR- $\gamma$  nucleares. Sua ação na redução da glicemia decorre do aumento da sensibilidade à insulina no músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)<sup>4</sup>. Incluem a troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona. A troglitazona foi retirada do mercado por hepatotoxicidade.

As glitazonas reduzem a HbA1c em 1% a 1,4%, em média.

Estudo que comparou os efeitos do tratamento do diabetes tipo 2 entre a pioglitazona e a glibenclamida<sup>5</sup> no controle glicêmico durante 52 semanas demonstrou que o grupo de pacientes que receberam pioglitazona experimentou um efeito mais favorável nas taxas glicêmicas, representado por reduções mais expressivas e duradouras na hemoglobina glicada (Figura 1).

A intolerância à glicose é uma condição associada ao aumento do risco de doença cardiovascular e à elevada taxa de conversão para diabetes tipo 2. Estudo duplo cego, controlado com placebo e realizado com 602 pacientes em seguimento de 2,4 anos, demonstrou que 2,1% dos pacientes do grupo que recebeu a pioglitazona e 7,6% dos pacientes do grupo placebo desenvolveram diabetes tipo 2, ou seja, houve redução de 72% (RR 0.28 IC 95%, 0.16 a 0.49;  $p < 0.001$ )<sup>6</sup>. Além disso, 48% dos pacientes do grupo da pioglitazona passaram a ter



\*  $p < 0,05$ , †  $p < 0,01$  vs comparador

A redução da Hemoglobina glicada (A1c) com a pioglitazona foi mais lenta mas mais sustentada quando comparada à glibenclamida

Tan MH, et al. Diabet Med 2004;21(8) 859-66.

Figura 1. Estudo GLAC - Comparação dos efeitos glicêmicos da pioglitazona (PIO) com a glibenclamida (GLB).

*Os autores concluíram que o tratamento com a pioglitazona resultou em redução significativa da progressão da aterosclerose coronária comparada à glibenclamida*

níveis normais de glicose comparados a 28% dos pacientes do grupo placebo. A pioglitazona foi associada a níveis mais baixos de glicemia de jejum, melhores resultados no teste de tolerância à glicose e na hemoglobina glicada (HbA1c) quando comparados ao placebo.

O estudo PERISCOPE<sup>7</sup> teve o objetivo de avaliar os efeitos da pioglitazona com a glibenclamida na progressão da aterosclerose coronária por meio de ultrassonografia coronária

intravascular analisada pela variação percentual do volume do ateroma. Foram estudados 543 pacientes diabéticos tipo 2 com doença arterial coronária, randomizados para receber glibenclamida 1 a 4 mg/dia ou pioglitazona 15 a 45 mg/dia, por 18 meses, com titulação até a dose máxima, se tolerada. Os autores concluíram que o tratamento com a pioglitazona resultou em redução significativa da progressão da aterosclerose coronária comparada à glibenclamida.

Esta classe de antidiabéticos tem motivado intensa discussão, principalmente no que se refere à segurança cardiovascular. É descrito o risco de retenção hídrica e de insuficiência cardíaca crônica (ICC). A ICC induzida pelas glitazonas se deve à redução da excreção renal de sódio, aumento da permeabilidade vascular determinando retenção hídrica e aumento do volume plasmático e do fluido extracelular, que aumenta com a dose do medicamento e pode ser potencializado quando em associação à insulina ou sulfonilureias<sup>8</sup>.

Em 2007, Nissen<sup>9</sup> publicou metanálise de 42 estudos sobre a rosiglitazona, com um total de 15.565 pacientes, que resultou em risco aumentado para eventos CV isquêmicos (RR 1,43 IC 95%, 1,03-1,98;  $p = 0,03$ ) e morte CV (1,64; IC 95%, 0,98-2,74;  $p = 0,06$ ). Este resultado culminou com a suspensão da rosiglitazona na Europa como também no Brasil (Figura 2). Em contrapartida, neste mesmo ano, Lincoff<sup>10</sup>, em metanálise de 19 estudos com 16.390 pacientes, demonstrou que morte, infarto do miocárdio não fatal ou AVC ocorreram significativamente em menor frequência no grupo de pacientes que receberam a pioglitazona do que no grupo controle (Figura 2).

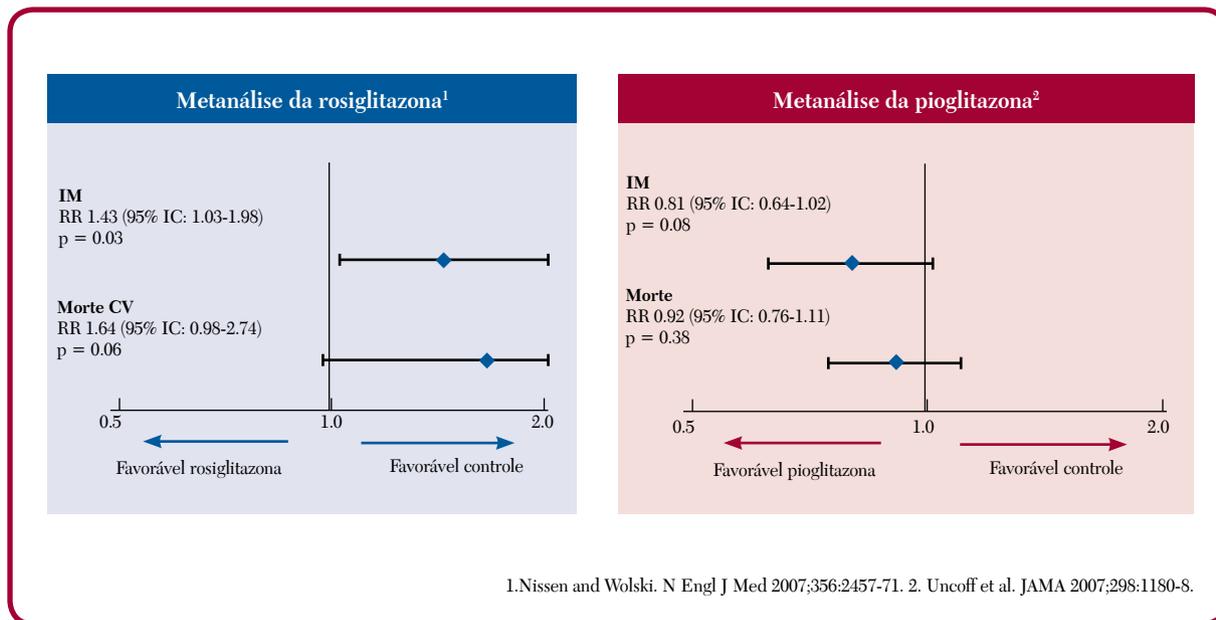


Figura 2. Metanálises demonstraram efeitos CV diferentes na de fármacos na classe tiazolidinedionas.

*Estudos demonstram que a adição da pioglitazona no tratamento do diabetes é capaz de reduzir a esteatose hepática por meio da redistribuição de gordura do tecido hepático para os depósitos gordurosos na região subcutânea*

A pioglitazona é o único medicamento da classe tiazolidinedionas atualmente comercializado no Brasil.

Metanálise que comparou a pioglitazona com a rosiglitazona nos fatores de risco CV demonstrou redução significativa das triglicérides, aumento do HDL-C, sem alterar o nível do colesterol total, e do LDL-C com a pioglitazona, enquanto a rosiglitazona aumentou significativamente mais o HDL-C,

mas também o colesterol total e o LDL-C, sem interferir significativamente nos níveis de triglicérides<sup>11</sup>.

O PROactive (*Prospective pioglitazone clinical trial*), estudo duplo-cego, controlado com placebo, realizado com 5.238 diabéticos tipo 2, de 35 a 75 anos de idade e história de doença macrovascular, cujo objetivo foi avaliar a ocorrência de eventos cardiovasculares, demonstrou, ao final dos três anos de duração, que o grupo que recebeu pioglitazona teve redução da taxa global de eventos CV de 10% ( $p = 0,095$ ) e redução de um composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio e AVC de 16% ( $p = 0,027$ ), correspondendo a uma razão de probabilidades de 0,84 (IC 95%, 0,72-0,98) em favor da pioglitazona (Figura 3). Quanto aos efeitos adversos, verificou-se uma incidência de ICC significativamente maior no grupo da pioglitazona (10,8% versus 7,5%;  $p < 0,0001$ ), apesar de terem sido excluídos do estudo indivíduos com ICC NYHA classe II ou superior. Ocorreu um aumento médio de peso de 3,5 Kg no grupo da pioglitazona<sup>12</sup>.

Outra importante funcionalidade da pioglitazona está na prevenção e tratamento da esteatose hepática. A hipertrigliceridemia e a hiperlipidemia primária são condições frequentes em pacientes diabéticos e portadores de diabetes tipo 2. Em consequência, esta população apresenta risco aumentado de esteatose hepática, esteato-hepatite não alcoólica com progressão para cirrose hepática e risco de desenvolver carcinoma hepatocelular<sup>13</sup>. Estudos demonstram que a adição da pioglitazona no tratamento do diabetes é capaz de reduzir a esteatose hepática por meio da redistribuição de gordura do tecido hepático para os depósitos gordurosos na região subcutânea<sup>14</sup>.

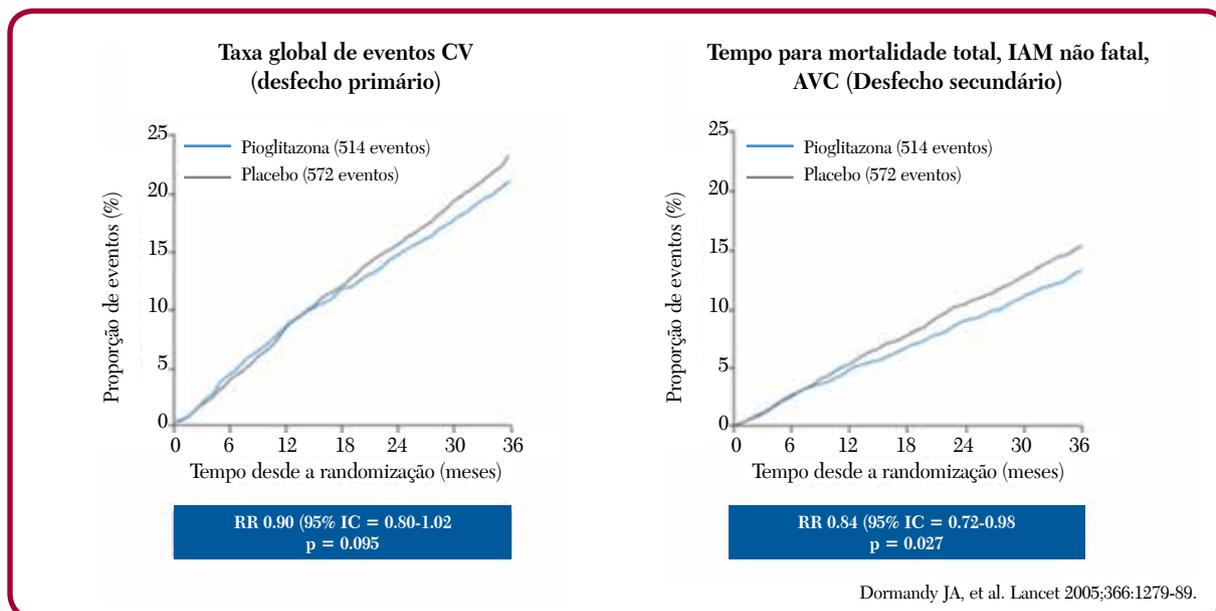


Figura 3. Desfechos do estudo Proactive.

## Referências

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
2. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. The emerging risk factors collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
4. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-1118.
5. Tan MH, Johns D, Strand J, et al; GLAC Study Group. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(8):859-66.
6. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-15.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-73.
8. Rubin C, Egan J, Schacider R, et al. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;29(suppl 1):A110.
9. Nissen S, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71
10. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
11. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2097-104.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. The PROactive Investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
13. Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, Omori K, Takami T, Okita K. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;315(1):187-95.
14. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355: 2297-307

# Redução agressiva do LDL-C em pacientes com diabetes: o que os estudos mostram?



**Dra. Adriana Bertolami**

Médica da Seção de Dislipidemias e do Laboratório do Sono do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

O diabetes é hoje considerado um problema de saúde pública que atinge 170 milhões de pessoas no mundo, e a perspectiva é de que esse número dobre em 2030<sup>1</sup>. Tanto o diabetes tipo I quanto o tipo II são associados ao aumento do risco de doença ateroscleróticocoronária e às dislipidemias, entretanto, o perfil da dislipidemia difere segundo o tipo de diabetes. No tipo II, em geral, os triglicérides estão elevados e o HDL-C tende a ser mais baixo, já no tipo I, as concentrações de triglicérides são mais baixas do que no tipo II, e o HDL-C, em geral, igual ou acima da média populacional<sup>2</sup>. Tanto no tipo I quanto no II, os níveis de LDL-C são em geral similares à média populacional, embora este padrão aparentemente benigno possa mascarar o aumento de partículas pequenas e densas, ou seja, mais aterogênicas<sup>3</sup>. Assim como na população geral, o LDL-C é o principal alvo terapêutico para a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes.

Por muitos anos, o diabetes foi considerado um equivalente de risco cardiovascular, sendo o risco de eventos coronários do indivíduo com diabetes considerado semelhante ao daquele com doença aterosclerótica prévia<sup>4</sup>. Na Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre Prevenção de Doenças cardiovasculares em Pacientes com Diabetes<sup>5</sup>, publicada em 2017, este paradigma foi quebrado e, atualmente são reconhecidas categorias de risco cardiovascular no diabetes. Esse documento classifica os indivíduos com diabetes tipo I e tipo II em quatro categorias de risco: baixo, intermediário, alto e muito alto, como ilustra o fluxograma da Figura 1.

As seguintes situações são consideradas como doença aterosclerótica significativa<sup>5</sup>:

- Síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio ou angina instável);
- Angina estável ou antecedente de infarto agudo do miocárdio

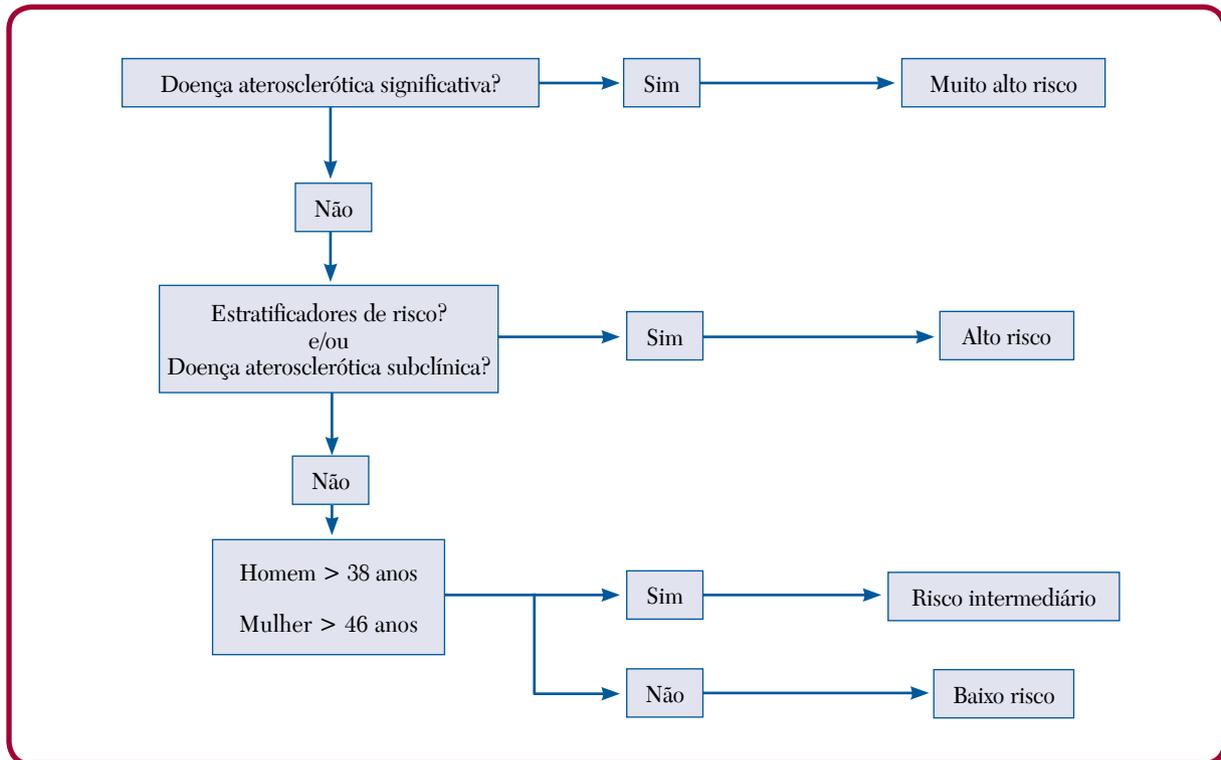


Figura 1. Estratificação de risco no diabetes<sup>5</sup>.

Os colaboradores do *Cholesterol treatment trailists' (CTT)* publicaram em 2008 uma metanálise avaliando o papel dos indivíduos com diabetes nos estudos clínicos com estatina

- Acidente vascular encefálico atero-trombótico ou ataque isquêmico transitório;
- Revascularização coronariana, crotídea ou periférica;
- Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros;
- Doença aterosclerótica grave (estenose > 50%) em qualquer território vascular.

Os estratificadores de risco e doença aterosclerótica e os marcadores de aterosclerose subclínica estão dispostos na Tabela 1. As metas numéricas e a porcentagem de redução para o LDL-C são determinadas de acordo com essa estratificação de risco e estão dispostos na Tabela 2.

Importante frisar que esses níveis de LDL-C indicados pelas diretrizes são baseados em achados de estudos clínicos. Os colaboradores do *Cholesterol treatment trailists' (CTT)* publicaram em 2008 uma metanálise avaliando o papel dos indivíduos com diabetes nos estudos clínicos com estatina<sup>6</sup>. Esse grupo de colaboradores já havia mostrado que, para a população geral, uma redução de 40 mg/dL do LDL-C ocasiona uma redução de risco de eventos vasculares maiores (desfecho composto de infarto do miocárdio, morte coronária e acidente vascular cerebral ou revascularização coronária) de aproximadamente 25%, independentemente do LDL-C basal ou de características clínicas como a presença de diabetes<sup>7</sup>. Nessa publicação de 2008, mostraram que os benefícios da redução do LDL-C foram semelhantes ao da população em geral<sup>6</sup>.

## DESTAQUE

**Tabela 1.** Estratificadores de risco e doença aterosclerótica subclínica<sup>5</sup>.

Estratificadores de risco	Doença aterosclerótica subclínica
Idade > 49 anos para homens ou > 56 anos para mulheres	Escore de cálcio arterial coronário (CAC) > 10 U Agatston
Duração do diabetes superior a 10 anos	Placa carotídea (espessura íntima-média > 1,5 mm)
História familiar de doença arterial coronária prematura	Angiotomografia coronária computadorizada (ATCC) com presença de placa
Presença de síndrome metabólica definida pelo IDF	Índice de tornozelo-braquial < 0,9
Hipertensão arterial tratada ou não tratada	Aneurisma da aorta abdominal (AAA)
Tabagismo vigente	
Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/min /1,73 m <sup>2</sup>	
Albuminúria acima de 30 mg/g de creatinina	
Neuropatia autonômica cardíaca	
Retinopatia diabética	

**Tabela 2.** Porcentagem de redução e metas para o LDL-C de acordo com a estratificação de risco cardiovascular<sup>5</sup>.

Risco	Redução %	Meta LDL-C	Meta Não-HDL-C
	Sem estatina	Com estatina	
Muito alto	> 50%	< 50 mg/dL	< 80 mg/dL
Alto	> 50%	< 70 mg/dL	< 100 mg/dL
Intermediário	30-50%	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL
Baixo	> 30%	< 130 mg/dL	< 160 mg/dL

A ezetimiba, outro hipolipemiante, também foi avaliada no cenário de pacientes de alto risco cardiovascular após evento coronário agudo. No estudo *IMPROVE-IT*<sup>8</sup>, mais de 18 mil pacientes, 4933 (27%) com diabetes, internados por síndrome coronária aguda nos últimos 10 dias foram randomizados para o uso de ezetimiba ou placebo em associação com a sinvastatina 40 mg ao dia. O desfecho primário foi o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, angina instável com necessidade de hospitalização e revascularização coronária ( $\geq 30$  dias após a randomização) ou acidente vascular encefálico não fatal. Os indivíduos foram acompanhados por 6 anos. Houve redução importante do LDL-C, cuja média em pacientes com diabetes foi, ao fim do estudo, de 51 mg/dL no grupo da associação entre sinvastatina e ezetimiba<sup>9</sup>. Observou-se uma redução importante do desfecho primário (RR 0,98; IC 0,78-0,94) nos pacientes com diabetes, enquanto nos indivíduos sem diabetes a diferença absoluta foi de 0,7% (RR 0,98; IC 0,91-1,04;  $p=0,02$ ). A curva de Kaplan-Meier para o desfecho primário em indivíduos com e sem diabetes

está representada na Figura 2. O maior impacto foi na redução de acidente vascular encefálico isquêmico (39%) e de infarto do miocárdio (24%). Não houve diferença com relação à segurança das medicações, a despeito da presença de diabetes<sup>9</sup>. O *IMPROVE-IT*<sup>8</sup> foi o primeiro estudo com um hipolipemiante diferente de uma estatina que mostrou benefício cardiovascular e assim, indiretamente, sustentou a teoria do colesterol, segundo a qual quanto mais baixo o LDL-C, maior o benefício cardiovascular<sup>9</sup>. Este dado foi a base para a indicação de metas mais agressivas para o LDL-C, de 50 mg/dL, em indivíduos com doença coronária pela atual diretriz brasileira.

Posteriormente ao estudo *IMPROVE-IT*, foram publicados estudos com inibidores de PCSK9. O estudo *Odysey Combo II*<sup>10</sup> incluiu 148 indivíduos com diabetes tipo 2 e doença aterosclerótica com LDL-C  $\geq 70$  mg/dL. Os pacientes receberam alirocumab 150 mg a cada 2 semanas e obtiveram redução de 49% do LDL-C, com boa segurança<sup>10</sup>.

O estudo *Odysey-DM-Insulin*<sup>11</sup> incluiu 441 pacientes com diabetes tipo 2 e 76 com diabetes tipo 1, com alto risco

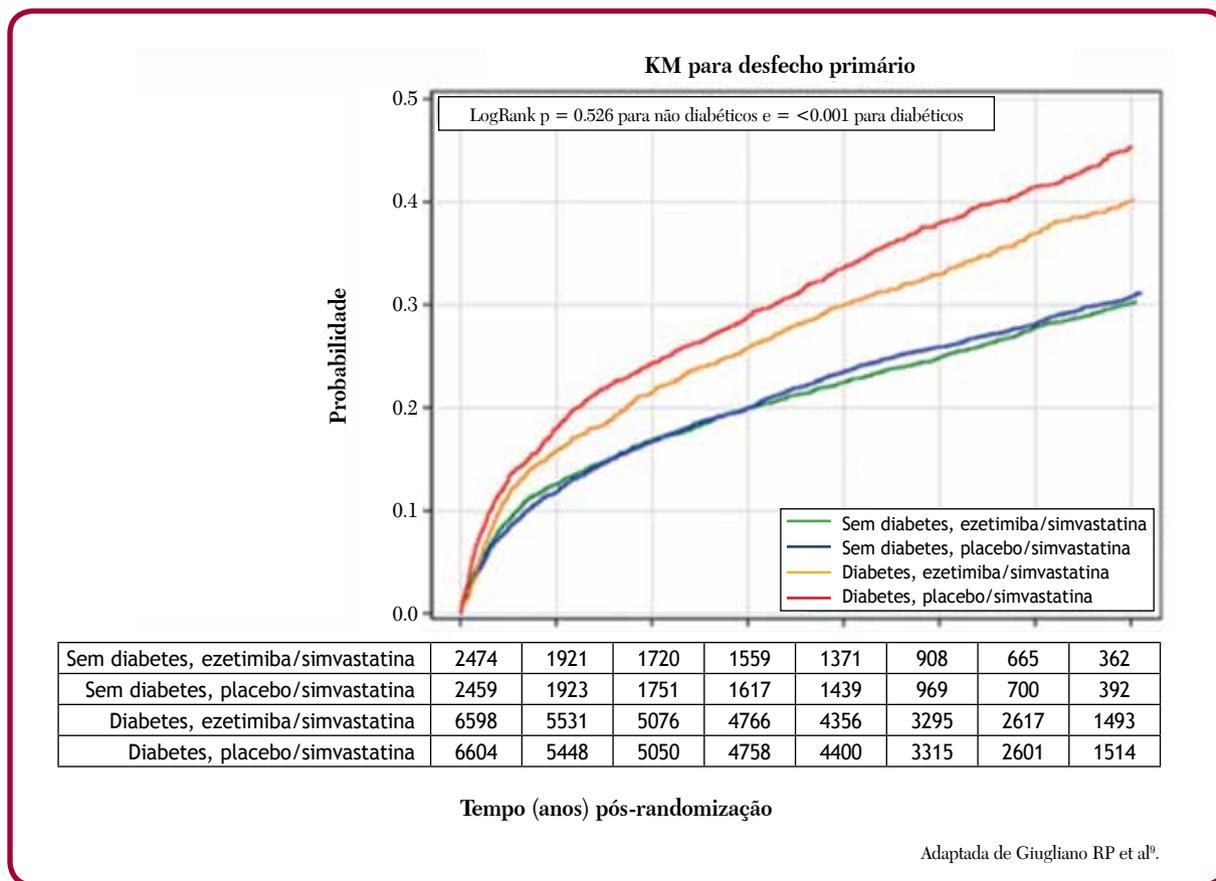


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier (KM) para o desfecho primário de eficácia.

cardiovascular e LDL-C  $\geq 70$  mg/dL, para receberem alirocumab 150 mg a cada 2 semanas ou placebo, enquanto o estudo *Odyssey DM-Dyslipidemia*<sup>12</sup> avaliou 420 indivíduos com diabetes e dislipidemia mista. Ambos os estudos foram apresentados em congresso e mostraram reduções importantes do LDL-C em pacientes com diabetes que receberam evolocumab (55,1 mg/dL no *Odyssey-DM-Insulin*<sup>11</sup>), com bom perfil de segurança.

No estudo *FOURIER*<sup>13</sup>, foram randomizados 27.564 pacientes, 11.031 com diabetes (40%), com doença cardiovascular e LDL-C  $\geq 70$  mg/dL, em tratamento com uma estatina para receber evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensal) ou placebo, com tempo médio de acompanhamento de 2,2 anos. O desfecho primário de eficácia foi a composição de incidência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. Houve redução de 15% do desfecho primário, com significativa estatística na população geral para o grupo em uso do evolocumab. O grupo com diabetes apresentava maior risco cardiovascular no início do estudo quando comparado ao grupo sem diabetes e apresentou maior redução do risco absoluto para o desfecho

primário ao longo do estudo com o tratamento com evolocumab, como mostra a Figura 3. A redução do LDL-C foi semelhante para indivíduos com e sem diabetes (57% no grupo diabetes; IC 56-58;  $p < 0,0001$ ), com mediana de 30 mg/dL. Não houve preocupação com a segurança e maior risco de diabetes ou descontrole da glicemia<sup>13</sup>.

O estudo *Ebbinghaus*<sup>14</sup> avaliou 1974 pacientes incluídos no estudo *FOURIER* quanto à possibilidade de alterações neurológicas relacionadas à redução agressiva do LDL-C. Não houve diferença com relação aos testes cognitivos entre os indivíduos do grupo placebo e aqueles que receberam evolocumabe e atingiram níveis bastante baixos de LDL-C, inclusive o subgrupo com LDL-C menor que 25 mg/dL.

## Conclusão

Os pacientes com diabetes, independentemente da presença de doença arterial coronária, apresentam benefícios com a redução agressiva do LDL-C com o uso de estatinas, de ezetimiba e, mais recentemente, dos inibidores de PCSK9. Esta redução mais agressiva, além de benéfica para a prevenção de eventos cardiovasculares, se mostrou também segura.

## Referências

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
2. Nikkilä EA, Hormila P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. Demonstration of increased high density lipoprotein concentrations. *Diabetes*. 1978;27:1078–86.
3. Taskinen MR. Controlling lipid levels in diabetes. *Acta Diabetol*. 2002;39(suppl 2): S29–34.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
5. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
9. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus - Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–82.
10. Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: a sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:989–96.
11. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1781–92.
12. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:70.
13. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–50.
14. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. for the EB-BINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.



# OLMECOR®

## olmesartana medoxomila

### O BRA MAIS POTENTE DA CLASSE<sup>1,2</sup>

### BLISTER ALUMÍNIO/ALUMÍNIO

GARANTE O CONSUMO SEGURO.<sup>5,7</sup>

PROTEGE CONTRA UMIDADE E AÇÃO DA LUZ.<sup>8,7</sup>



**Monoterapia: Potência** semelhante a outros **BRAs+HCTZ 12,5 mg<sup>4</sup>**

**Potência anti-hipertensiva** superior aos outros BRAs, **já nas doses iniciais<sup>1,2</sup>**

**Proteção** cardiovascular, renal e metabólica.<sup>5</sup>

**Efeito sustentado** por **24h**, incluindo a **matutina<sup>3</sup>**

**OLMECOR®** (olmesartana medoxomila) **Registro MS 1.0525.0058. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. COMPOSIÇÃO:** cada comprimido de OLMECOR® 20 mg contém olmesartana medoxomila 20 mg. Cada comprimido de OLMECOR® 40 mg contém: olmesartana medoxomila 40 mg. **APRESENTAÇÕES:** embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos. **INDICAÇÕES:** tratamento da hipertensão essencial (primária). Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula e **durante a gravidez**. A coadministração com alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave; pacientes com estenose unilateral ou bilateral de artéria renal; hipotensão em pacientes com depleção de volume ou sal; enteropatia semelhante à doença celíaca: foi reportada diarreia crônica severa em pacientes tomando olmesartana meses ou anos após o início do tratamento. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia é identificada. **Uso durante a lactação:** devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou o uso da olmesartana medoxomila, levando em conta a importância do medicamento para a mãe. **Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre):** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **Uso pediátrico:** não deve ser utilizado em pacientes com menos de 35 kg. **Uso geriátrico:** nenhuma diferença geral na eficácia ou na segurança foi observada entre pacientes idosos e os mais jovens. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade ocasionada por lítio. Não coadministrar com alisquireno em pacientes diabéticos. Bloqueadores do receptor de angiotensina II podem agir sinergicamente com AINES e reduzir a filtração glomerular. **REAÇÕES ADVERSAS:** nos diversos estudos realizados, o tratamento com olmesartana medoxomila foi bem tolerado. Os eventos geralmente foram leves, transitórios e não tinham nenhuma relação com a dose. As reações mais comuns foram: tontura, tosse, cefaleia, mialgia, astenia, fadiga, indisposição, reação anafilática e hiperpotassemia. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE:** normalmente, a dose inicial recomendada é de 20 mg uma vez ao dia para pacientes com mais de 6 anos de idade e que possuem mais que 35 kg. Se necessário, a dose pode ser aumentada para até 40 mg por dia. **USO ADULTO:** normalmente, a dose inicial recomendada é de 20 mg uma vez ao dia, quando usado como monoterapia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para até 40 mg uma vez ao dia. Doses acima de 40 mg não aparentaram ter efeito superior. Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para idosos, pacientes com insuficiência renal leve à moderada ou com disfunção hepática leve à moderada. Para pacientes com possível depleção de volume intravascular, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada. **OLMECOR® pode ser partido. (Jan 16). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**REFERÊNCIAS:** 1. Oparil S, et al. Comparative Efficacy of Olmesartan, Losartan, Valsartan, and Irbesartan in the Control of Essential Hypertension. J Clin Hypertens 2001;3:283-291, 318. 2. Redon J, Fabia MJ. Efficacy in angiotensin receptor blockade: a comparative review of data with olmesartan. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2009 Sep;10(3):147-56. 3. Kario K, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST Study at 16 weeks. Journal of Human Hypertension 2013;27:721-728. 4. Greathouse M. A Review of Olmesartan Medoxomil Monotherapy: Antihypertensive Efficacy Similar to That of Other Angiotensin II Receptor Blocker/Hydrochlorothiazide Combinations? CHF 2002;8:313-320. 5. Chilman-Blair K, Rabasseda X. Olmesartan, an AT1-Selective Antihypertensive Agent. Drugs of Today 2003; 39 (10): 745-761. 6. Diñefer Alves Caixeta PEREIRA; Lilian Abreu FERREIRA. "Pharmaceutical Blister: Influence of Color and Types of Films in Drugs Packaging." Visão Acadêmica, Curitiba, v.17 n.3, Jul. - Set./2016. 7. Allinson JG, Dansereau RJ, Sakr A. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397566" to "International journal of pharmaceuticals." Int J Pharm. 2001 Jun 19;221(1-2):49-56.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** lítio e alisquireno. **CONTRAINDICAÇÕES:** gestação e hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

f /torrentbrasil  
 @torrentbrasil  
 www.torrent.com.br  
 www.torrentonline.com.br



## A ROSUVASTATINA DO CORAÇÃO COM EFICÁCIA COMPROVADA NA REDUÇÃO DE LDL-C<sup>1-3</sup>

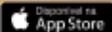
- **HOPE-3:**  
SIGNIFICATIVA  
REDUÇÃO DE RISCO  
DE AVC EM 30%.<sup>4</sup>
- **METAS DE LDL-C  
ALCANÇADAS POR 89%  
DOS PACIENTES  
EM ATÉ 6 SEMANAS.**<sup>5</sup>





CONHEÇA A CALCULADORA  
ER TORRENT.

CÓDIGO DE ACESSO: TORRENT

### **Contraindicação:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação medicamentosa:** antagonista da vitamina K.

**ROSUCOR<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup> 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor<sup>®</sup> 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 Ia e IIb). ROSUCOR<sup>®</sup> 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 nessas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-c em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, tanto isoladamente quanto com 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 rhabdomiólise, 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 proteínaúria. **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 heterozigótica: 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 heterozigótica 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 bibliográficas:** 1. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. 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, Davidson MH, Stein EA, 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. Bosch J et al. HOPE-3 study. International Stroke Conference 2018. January 24-26; Los Angeles - CA. 5. 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.