

CardioLÍPIDES

e risco cardiovascular

Volume 10 - N 1

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Atualização

Tratamento hipolipemiante na prevenção secundária à luz das novas recomendações americanas. O que mudou?

Em debate

Impacto da proteína C reativa e interleucina-6 nos desfechos cardiovasculares em prevenção secundária: Análise crítica dos estudos com anti-inflamatórios

Cultura e lazer

Azeite de oliva, sagrado na mitologia e para a saúde!

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

achē
mais vida para você

TREZOR

rosuvastatina cálcica

O CAMINHO PARA
AS METAS LÍPIDICAS
VOCÊ JÁ CONHECE¹⁻³.

E AGORA COM O PREÇO REDUZIDO⁴



PODE SER ADMINISTRADO
A QUALQUER HORA DO DIA
(SEMPRE NO MESMO HORÁRIO),
COM OU SEM ALIMENTO⁵



PARA ADULTOS E CRIANÇAS
A PARTIR DE 6 ANOS⁵

COM PICOTE INDIVIDUAL

COMODIDADE E PRATICIDADE
DA QUANTIDADE ADEQUADA
NO TRANSPORTE⁶

BLÍSTER ALUMÍNIO X ALUMÍNIO

100% DE PROTEÇÃO
QUALIDADE ASSEGURADA
CONTRA UMIDADE E LUZ⁷



Referências bibliográficas: 1. BLASETTO, J.W.; et al. Efficacy of Playstation compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. Am J Cardiol, v. 91, p.3C-10C, 2003. 2. RIDKER, P.M. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. The New England Journal of Medicine. v. 359, n. 21, 2008. 3. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS (CTT). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet, v. 380, p. 581-90, 2012. 4. Kairos Web Brasil. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em: Março 2019. 5. Bula do produto TREZOR. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A. 6. RODRIGUES, L.N.C.; FERRAZ, H.G. Embalagem farmacêutica tipo blister: escolha de um filme adequado para Fármacos sensíveis à umidade. Rev Analytica, n. 28, p. 80-86. 7. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 921, de 4 de abril de 2017. Concede Certificação de Boas Práticas de Fabricação ao Achê. Diário Oficial da União, Brasília, DF, p. 37, 10 abril 2017.

TREZOR (rosuvastatina cálcica). Uso oral: Comprimidos revestidos 5mg, 10mg, 20mg e 40mg. Uso adulto e pediátrico acima de 6 anos. Indicações: Em pacientes adultos com hipercolesterolemia: 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 mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). TREZOR também reduz ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/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 adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios, se tais tratamentos não forem suficientes. Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose. Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade: redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). Cuidados e advertências: Recomenda-se realizar testes de função hepática periodicamente em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente). Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatinquinase (CK) medidos; o tratamento deve ser interrompido se os níveis de CK estiverem notadamente elevados (>10 vezes o limite superior de normalidade, LSN) ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. Podem ocorrer aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica em pacientes diabéticos. Este medicamento contém lactose. Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; pacientes com doença hepática ativa e durante a lactação. TREZOR é contraindicado durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Interações medicamentosas: Medicamentos que, quando coadministrados, podem aumentar a exposição à rosuvastatina em mais de 2 vezes: ciclosporina, atazanavir, ritonavir, simeprevir, lopinavir, ritonavir, clopidogrel. Eritromicina e baicalina e antiácidos podem diminuir a exposição à rosuvastatina. Fenofibratos podem aumentar o risco de miopatia. Reações adversas: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal. Posologia: Para adultos, faixa de dose usual é de 10 mg a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia. Se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. Hipercolesterolemia primária, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: dose inicial habitual de 10 mg uma vez ao dia. Hipercolesterolemia grave ou hipercolesterolemia familiar homozigótica ou heterozigótica, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg, uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg. Para crianças de 6 a 9 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose usual é de 5 mg a 10 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 10 mg não foram estudadas nessa população. Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 20 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 20 mg não foram estudadas nessa população. A dose deve ser apropriadamente titulada para atingir o objetivo do tratamento. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0573.0414. "Material técnico científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos." "Para informações completas, consultar a bula/folheto na íntegra através da Central de Atendimento ao Cliente no site www.ache.com.br ou pelo telefone: 0800 701 6900." MB 11_SAP 4349227 12/18_e_SAP 4988200 02/19

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE A ROSUVASTATINA OU AOS OUTROS COMPONENTES DA FÓRMULA, PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA ATIVA OU RENAL, GRAVIDEZ E A LACTAÇÃO E ÀS MULHERES COM POTENCIAL DE ENGRAVIDAR, QUE NÃO ESTÃO USANDO MÉTODOS CONTRACEPTIVOS APROPRIADOS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** PODEM OCORRER INTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM OS SEGUINTE MEDICAMENTOS: VARFARINA, CICLOSPORINA, GENFIBROZILA, INIBIDORES DA PROTEASE E ANTIÁCIDOS.



0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Material técnico-científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos.
Cód. Material - LM LANÇAMENTO TREZOR 40MG ABRIL/2019 - 7027055

achê
mais vida para você



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Atualização



Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Tratamento hipolipemiante na prevenção secundária à luz das novas recomendações americanas. O que mudou?

4

Em debate



Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Impacto da proteína C reativa e interleucina-6 nos desfechos cardiovasculares em prevenção secundária: Análise crítica dos estudos com anti-inflamatórios

8

Cultura e lazer



Ana Carolina de Assis

Azeite de oliva, sagrado na mitologia e para a saúde!

12

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 Aché para a realização desta edição. Esperamos proporcionar agradáveis momentos de leitura.

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**

Diretora Científica - **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

Tratamento hipolipemiante na prevenção secundária à luz das novas recomendações americanas. O que mudou?



Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Livre Docente em Cardiologia - Departamento de Medicina - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2018/2019. Diretora Científica da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2018/2019.



Assista o vídeo da Dra Maria Cristina Izar sobre este artigo.

A recente diretriz sobre o controle do colesterol da *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) e demais sociedades reviram os critérios de tratamento da hipercolesterolemia. Houve mudanças importantes nas recomendações que foram direcionadas à estratificação de risco na prevenção primária e, principalmente, à identificação e tratamento do paciente de alto e muito alto risco.¹ Em documento anterior, o AHA/ACC recomendava que as estatinas eram o tratamento de escolha para a hipercolesterolemia e ainda não existiam evidências robustas para o uso de não-estatinas no tratamento da hipercolesterolemia.² Tal recomendação estabelecia níveis de classificação de risco de doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV, do inglês ASCVD) e utilizava uma equação de risco própria. A proposta era de utilização de estatinas de alta potência no muito alto e alto risco, potência média no risco intermediário e discutia-se o tratamento no baixo risco.

A recomendação para o uso de estatinas e doses utilizadas deveria seguir a intensidade de redução do LDL-C e o nível de risco, conforme recomendações da AHA/ACC (Tabela 1).

Tabela 1. Terapia com estatinas de alta, moderada e baixa intensidade.

	Alta intensidade	Moderada intensidade	Baixa intensidade
Redução de LDL-C	≥ 50%	30% a 49%	< 30%
	Atorvastatina 40 a 80 mg Rosuvastatina 20 a 40 mg	Atorvastatina 10 a 20 mg Rosuvastatina 5 a 10 mg Sinvastatina 20 a 40 mg	Sinvastatina 10 mg
	-	Pravastatina 40 a 80 mg Lovastatina 40 a 80 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg BID Pitavastatina 1 a 4 mg	Pravastatina 10 a 20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 a 40 mg

Adaptado de Grundy SM *et al*¹.

As reduções percentuais são estimadas de grandes populações. Respostas individuais às estatinas variaram nos ensaios clínicos randomizados e espera-se que também variem na prática clínica.

Resumidamente, a nova diretriz fez 10 recomendações principais visando à redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica pela abordagem dos níveis de colesterol¹:

1. Para todos os indivíduos, recomenda-se o estilo de vida saudável ao longo da vida. O estilo de vida saudável é capaz de reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em todas as idades. Nos indivíduos mais jovens, o estilo de vida saudável reduz o desenvolvimento dos fatores de risco que são a base para a redução do risco de DASCV. Nos adultos jovens, entre 20 e 39 anos, a utilização do cálculo do risco ao longo da vida (*lifetime risk*) facilita a discussão do tema entre paciente e médico e enfatiza a necessidade de esforços intensos para promover essas mudanças de hábitos de vida. Em todas as idades, o estilo de vida saudável é a terapia de prevenção da síndrome metabólica.
2. Nos pacientes com DASCV manifesta, deve-se reduzir o LDL-colesterol com estatinas de alta intensidade ou nas doses máximas toleradas. Deve-se usar as doses máximas toleradas de estatinas, com o objetivo de reduzir o LDL-C > 50%.
3. Nos pacientes de muito alto risco, deve-se considerar a adição de uma não-estatina para concentrações de LDL-C > 70 mg/dL. São considerados pacientes de muito alto risco aqueles com história de múltiplos eventos ateroscleróticos cardiovasculares (DASCV múltipla), ou aqueles com um evento cardiovascular maior e múltiplas condições de alto risco. Nos pacientes de muito alto risco, deve-se considerar a adição de ezetimiba à dose máxima tolerada de estatina, quando os níveis de LDL-C permanecerem ≥ 70 mg/dL. Em pacientes

de muito alto risco de DASCV, cujos níveis de LDL-C permaneçam ≥ 70 mg/dL sob estatina na dose máxima tolerada e terapia com ezetimiba, a adição de um inibidor de PCSK9 é razoável, embora a segurança no longo prazo (> 3 anos) ainda não esteja estabelecida e a relação custo-efetividade seja baixa de acordo com listas de preço em meados de 2018.

4. Em pacientes com hipercolesterolemia grave (LDL-C ≥ 190 mg/dL), deve-se começar utilizando tratamento de alta intensidade com estatinas, sem a necessidade do uso da equação de risco de DASCV em 10 anos (pela calculadora ASCVD). Se os níveis de LDL-C permanecerem ≥ 100 mg/dL, a adição de ezetimiba é razoável. Se os níveis de LDL-C sob terapia com estatina de alta intensidade e ezetimiba permanecerem ≥ 100 mg/dL e o paciente apresentar múltiplos fatores que aumentam o risco de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, inibidores de PCSK9 podem ser considerados, embora a segurança no longo prazo (> 3 anos) ainda não esteja estabelecida e o valor econômico seja baixo de acordo com listas de preço em meados de 2018.
5. Em pacientes com idades entre 40 e 75 anos com diabetes *mellitus* e LDL-C ≥ 70 mg/dL, deve-se iniciar o tratamento com estatina de moderada intensidade sem necessidade do cálculo do risco de DASCV (pela calculadora ASCVD). Nos pacientes com diabetes de maior risco, ou seja, naqueles com múltiplos fatores de risco, ou com idade entre 50 e 75 anos, é razoável a utilização de estatina de alta intensidade para redução do LDL-C ≥ 50%.
6. Em pacientes adultos com idades entre 40 e 75 anos em prevenção primária da DASCV, deve haver uma discussão entre paciente e médico antes da introdução de tratamento hipolipemiante com estatinas. A discussão deve incluir a) uma revisão dos principais fatores de risco (fumo, níveis elevados de pressão arterial, LDL-C,

As recomendações propostas pela AHA/ACC enfatizam a necessidade de adição de terapias com não-estatinas em pacientes com DASCV cujos valores de LDL-c estejam acima de 70 mg/dl

hemoglobina glicada e o cálculo do risco de eventos cardiovasculares ateroscleróticos em 10 anos (pela calculadora de risco ASCVD); b) a presença de fatores exacerbadores de risco; c) o benefício potencial das mudanças de estilo de vida e do uso de estatinas; d) o potencial de eventos adversos e de interações entre fármacos; considerações sobre custo das estatinas e, e) as preferências dos pacientes na tomada de decisão.

7. Em adultos com idades entre 40 e 75 anos, sem diabetes e com níveis de LDL-C ≥ 70 mg/dL, deve-se usar a calculadora ASCVD. Se o risco de ASCVD em 10 anos for $\geq 7,5\%$, deve-se iniciar com uma estatina de moderada intensidade se a discussão sobre o tratamento entre médico e paciente favorecer o uso da estatina. Se o risco for incerto, considerar a utilização do escore de cálcio coronário (CAC) para aumentar a especificidade. Se as estatinas estiverem indicadas, deve-se reduzir o LDL-C $\geq 30\%$, e se o risco de DASCV em 10 anos for $\geq 20\%$, deve-se reduzir os níveis de LDL-C $\geq 50\%$.

8. Em adultos com idades entre 40 e 75 anos, sem diabetes e risco de DASCV em 10 anos entre 7,5% e 19,9% (risco intermediário), fatores que exacerbam o risco

favorecem o início de terapia com estatinas. Tais fatores compreendem: a) história familiar de DASCV prematura; b) LDL-C persistentemente elevado (≥ 160 mg/dL); c) síndrome metabólica; d) doença renal crônica; e) história de pré-eclâmpsia ou menopausa prematura (< 40 anos); f) doenças inflamatórias crônicas (exemplos, artrite reumatoide, psoríase, ou HIV crônico); g) grupos étnicos de alto-risco de DASCV (por exemplo, os sul-asiáticos); h) elevações persistentes de triglicérides ≥ 175 mg/dL; i) e, quando avaliados, em indivíduos selecionados, níveis de apolipoproteína B ≥ 130 mg/dL, proteína C-reativa de alta sensibilidade $\geq 2,0$ mg/L, índice tornozelo-braquial (ITB) $< 0,9$ e lipoproteína (a) (Lp(a)) ≥ 50 mg/dL ou ≥ 125 nmol/L, especialmente naqueles com os níveis maiores de Lp(a). Fatores que exacerbam o risco favorecem o uso de estatinas no risco estimado em 10 anos de 5% a 7,5% (risco limítrofe).

9. Em adultos com idades entre 40 e 75 anos, sem diabetes e com LDL-C ≥ 70 mg/dL a 189 mg/dL sob risco em 10 anos de DASCV de $\geq 7,5\%$ a 19,9%, se a decisão sobre o tratamento com estatinas for incerta, considerar a utilização do CAC. Se o CAC for zero, o tratamento com estatinas pode não ser aplicado no momento ou postergado, exceto em fumantes, naqueles com diabetes mellitus, e naqueles com uma forte história familiar de DASCV. Um escore de CAC entre 1 e 99 favorece o tratamento com estatinas, especialmente naqueles ≥ 55 anos de idade. Para qualquer paciente, um escore CAC ≥ 100 unidades Agatston ou \geq percentil 75, a terapia com estatinas deve ser indicada, exceto se o resultado da discussão entre médico e paciente não for satisfatório.

10. Deve-se verificar a adesão e a resposta percentual das medicações hipolipemiantes e das mudanças do estilo de vida com dosagens repetidas do perfil lipídico 4 a 12 semanas após o início das estatinas ou de ajustes de doses, repetidas a cada 3 a 12 meses conforme a necessidade. Deve-se definir as respostas às mudanças de estilo de vida e à terapia com estatinas pela redução percentual do LDL-C comparado ao período basal. Na DASCV, em pacientes de muito alto risco, os gatilhos para a adição de terapias com não-estatinas são definidos pelos níveis de LDL-C ≥ 70 mg/dL sob terapia máxima com estatinas.

As recomendações propostas pela AHA/ACC enfatizam a necessidade de adição de terapias com não-estatinas em pacientes com DASCV cujos valores de LDL-C estejam acima de 70 mg/dl, de acordo com o fluxograma de tratamento na prevenção secundária, apresentado na Figura 1.

Assim, fica clara a importância de terapias com não-estatinas, principalmente, usando-se da adição

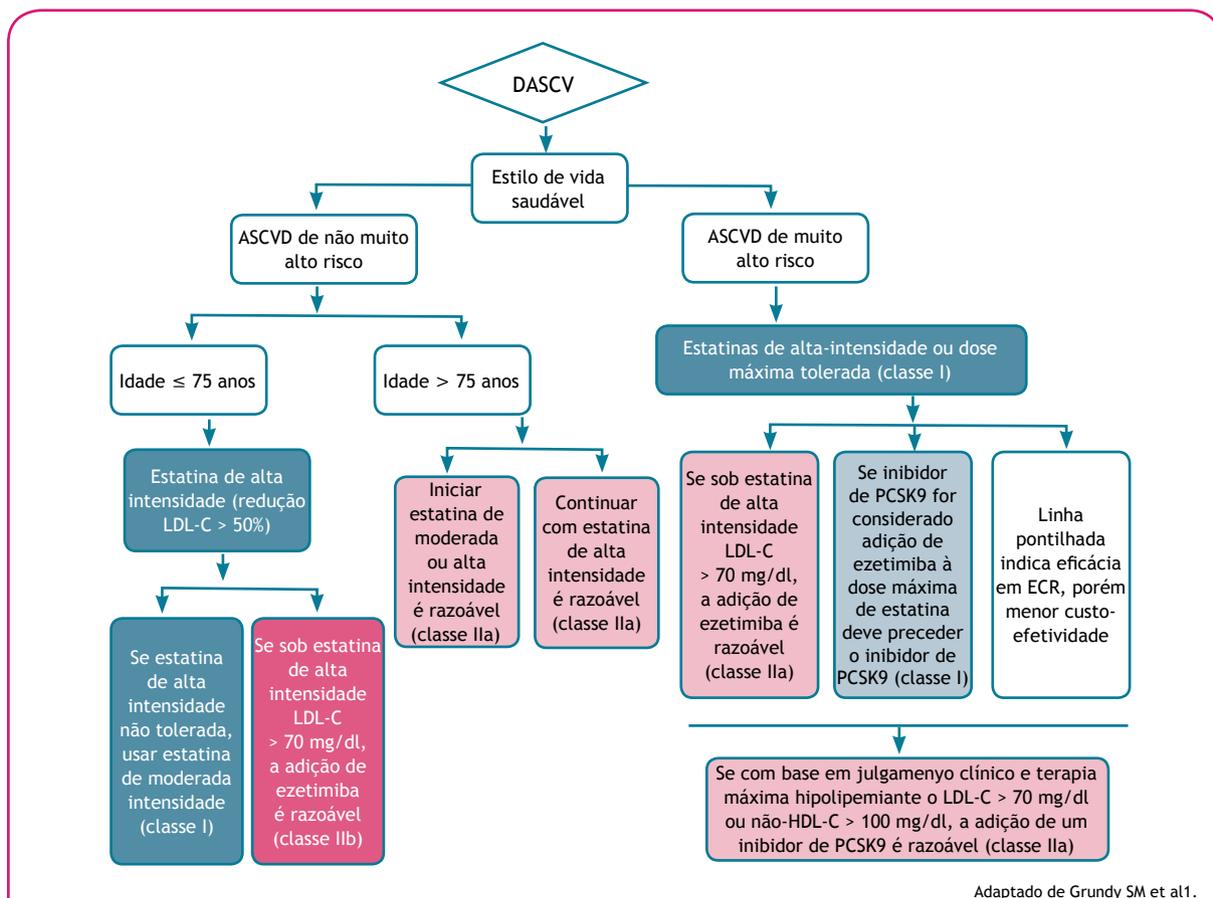


Figura 1. Fluxograma de tratamento hipolipemiante na prevenção secundária da DASCV.

da ezetimiba às estatinas de alta intensidade, como a rosuvastatina e a atorvastatina, naqueles pacientes com DASCV manifesta de muito alto e alto risco, nos com LDL-C > 190 mg/dL, como os portadores de hipercolesterolemias graves, nos pacientes com diabetes *mellitus* e múltiplos fatores de risco e na

presença de calcificação coronária. Levando-se em conta que a adição de fármacos pode reduzir a adesão, preparações que contenham a combinação de uma estatina potente com a ezetimiba constituem opção efetiva, garantindo o uso apropriado dessa combinação de hipolipemiantes.

Referências

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.

Impacto da proteína C reativa e interleucina-6 nos desfechos cardiovasculares em prevenção secundária: Análise crítica dos estudos com anti-inflamatórios



Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Professor Adjunto - Livre Docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.



Assista o vídeo da
Dr. Francisco Fonseca
sobre este artigo.

Inflamação e doença cardiovascular

Em 1856, Rudolf Virchow propôs que as lesões da aterosclerose resultassem de agressão à parede arterial. Ele acreditava que o processo de aterogênese envolveria uma combinação de respostas inflamatórias e proliferativas dentro da parede vascular, precedendo modificações degenerativas que constituíam as lesões avançadas da aterosclerose.¹

A teoria de Virchow foi sendo gradualmente confirmada, principalmente a partir do século passado, inicialmente em modelos experimentais, incluindo primatas não humanos, induzindo as lesões e observando sua regressão, respectivamente, pela exposição à dieta rica em colesterol e retorno à dieta vegetariana, mas sempre acompanhados de infiltrado inflamatório junto às lesões ateromatosas.²

Nos anos 1970, Russel Ross propôs a teoria da disfunção endotelial e inflamação durante todo o processo de evolução da aterosclerose até suas complicações.³

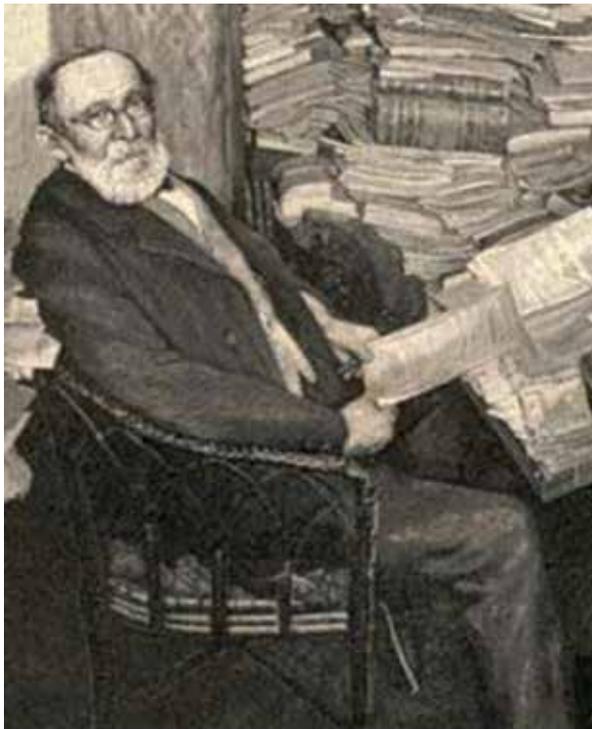


Figura 1. Rudolph Virchow, célebre patologista polonês, propôs a teoria inflamatória da aterosclerose em 1856.

Em anos mais recentes, Peter Libby tem mostrado que distúrbios na passagem do sangue arterial causam inflamação, a qual é exacerbada por ocasião do infarto agudo do miocárdio.⁴ Além disso, reafirma a importância da inflamação para o risco residual, abrindo perspectivas para o uso de tratamento anti-inflamatório, seja pela atenuação da expressão de certas interleucinas de maior contribuição ao processo inflamatório, ou mesmo pelo emprego de vacinas.⁵

Relação entre Proteína C reativa, interleucina 6 e desfechos cardiovasculares

Estudos observacionais demonstraram claramente a relação entre maiores valores de proteína C-reativa (PCR) e a ocorrência de eventos coronarianos e mortalidade vascular.⁶ Intervenções com estatinas ou estatina combinada com ezetimiba determinando redução da PCR também resultaram na redução de eventos cardiovasculares.⁷⁻⁹ Entretanto, estes estudos reduziram simultaneamente o colesterol, tornando

O estudo CANTOS mostrou redução significativa dos desfechos cardiovasculares pelo uso do anticorpo monoclonal para o objetivo primário do estudo

difícil a interpretação dos dados. Com o desenvolvimento de tratamento anti-inflamatório, como o uso de anticorpo monoclonal que reduzisse biomarcadores inflamatórios como a PCR, sem mudança nos níveis de LDL-C, tornou-se possível testar a teoria inflamatória da aterosclerose. De fato, no estudo CANTOS,¹⁰ o uso do canaquimabe - um anticorpo monoclonal que bloqueia especificamente a interleucina 1-beta, uma citocina que deflagra a cascata inflamatória associada ao aumento da interleucina-6 (IL-6) e PCR -, por administração subcutânea a cada três meses, possibilitou testar o benefício do tratamento da inflamação sem modificações adicionais de colesterol nos desfechos cardiovasculares. O estudo CANTOS mostrou redução significativa dos desfechos cardiovasculares pelo uso do anticorpo monoclonal para o objetivo primário do estudo (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatais) em 15%, entre os 10.061 pacientes com história de infarto do miocárdio prévio e com valores basais de PCR ≥ 2 mg/L.¹¹ Os resultados foram ainda mais expressivos para os pacientes que reduziram a PCR com canaquimabe atingindo valores < 2 mg/L, alcançando redução de 25% no objetivo primário do estudo e de 31% na mortalidade cardiovascular e na mortalidade total.¹²

Embora a PCR não tenha relação causal com desfechos cardiovasculares (sendo apenas um biomarcador que auxilia na estratificação de risco), situação distinta tem sido descrita para a IL-6, a qual tem papel causal na aterosclerose, como sugerido com base em estudos de randomização mendeliana.¹³ O estudo CANTOS confirmou esta relação, mostrando que, entre os pacientes que receberam canaquinumabe e alcançaram redução de IL-6 abaixo da mediana do estudo (1,65 ng/L), houve redução do objetivo primário do estudo em 32% (mesmo com múltiplos ajustes), além da redução de 52% na mortalidade cardiovascular e de 48% na mortalidade total.¹⁴

Outras terapias anti-inflamatórias e desfechos cardiovasculares

Outras vias inflamatórias que não envolvem a IL-6 parecem menos promissoras. De fato, o uso de darapladib, um inibidor da atividade da fosfolipase A2 associada à lipoproteína, não reduziu desfechos cardiovasculares combinados (morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais) em 15.828 pacientes portadores de doença coronariana

estável e expostos à terapia por 3.7 anos de mediana de seguimento.¹⁵ Este mesmo medicamento também não reduziu desfechos em 13.026 pacientes com síndrome coronariana aguda, acompanhados por 2,5 anos de mediana de seguimento.¹⁶

Recentemente, o estudo CIRT¹⁷, com 15-20 mg de metotrexate semanal, testou a hipótese de que a terapia anti-inflamatória reduziria desfechos cardiovasculares em 4.786 pacientes coronarianos de alto risco (infarto do miocárdio prévio ou doença multi-vascular e que fossem portadores de diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica). O estudo foi interrompido prematuramente por futilidade (não reduziu desfechos, não modificou PCR, IL-6 ou IL-1beta) e ainda se acompanhou de aumento de enzimas hepáticas, redução de leucócitos e hematócrito e aumento de câncer de pele. Outras terapias anti-inflamatórias de menor custo e possivelmente de menor associação com eventos adversos, como baixa dose de colchicina, estão sendo testadas e podem se constituir em terapias efetivas, acessíveis e seguras na redução do risco residual inflamatório da aterosclerose.¹⁸ A Tabela 1 resume os principais estudos de intervenção anti-inflamatória e seus resultados principais.

Tabela 1. Terapias anti-inflamatórias e resultados clínicos.

Estudo	Fármaco	Resultados	Referências
Jupiter	rosuvastatina	PCR - 37%	7,8
		Objetivo primário - 44%	
		IAM - 44%	
		AVC - 48%	
		Revascularização/angina - 47%	
		Mortalidade total - 20%	
Cantos	canaquinumabe	PCR - 37% (150 mg)	10-12,14
		Objetivo primário - 15%	
		Objetivo secundário - 17%	
		Pacientes com PCR < 2mg/L:	
		Objetivo primário - 25%	
		Mortalidade CV ou total - 41%	
		Pacientes com IL-6 < 1,65ng/L:	
		Objetivo primário - 32%	
Mortalidade CV - 52%			
Mortalidade total - 48%			
Stability	darapladib	Objetivo primário - 6% (NS)	15
Solid	darapladib	Objetivo primário - NS	16
Cirt	metotrexate	Objetivo primário - NS	17

Terapia anti-inflamatória com estatina (JUPITER), canaquinumabe (CANTOS), darapladib (STABILITY, SOLID) e metotrexate (CIRT). Redução de desfechos ocorreu com as terapias que envolveram a redução de IL-6 e PCR.

Conclusões

A ocorrência de complicações da doença aterosclerótica cardiovascular está associada ao aumento de biomarcadores inflamatórios, particularmente a IL-6 e a PCR de alta sensibilidade. Estratégias terapêuticas envolvendo o uso de estatinas de forma isolada ou combinada com ezetimiba, bem como o uso de anticorpo

monoclonal anti-IL1beta se mostraram efetivas para redução da IL-6, PCR e desfechos cardiovasculares. Outras formas de terapias que não envolvam a via da IL-6 parecem menos promissoras. A redução do risco residual inflamatório, especialmente da IL-6 e PCR, se associa à ocorrência menor de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

Referências

1. Virchow R: Phlogose und Thrombose im Gefasssystem. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt, Meidinger Sohn and Co., 1856, p458.
2. Tucker CF, Catsulis C, Strong JP, Eggen DA. Regression of Early Cholesterol-induced Aortic Lesions in Rhesus Monkeys. *Am J Pathol.* 1971;65:493-514.
3. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to Injury and Atherogenesis. *Am J Pathol.* 1977;86:675-84.
4. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet.* 2014;383:1933-43.
5. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond).* 2018;132:1243-52.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-40.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373:1175-82.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
9. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015;132:1224-33.
10. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-18 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605.
11. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
12. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:319-28.
13. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379:1214-24.
14. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J.* 2018;39:3499-507.
15. STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, Davies RY, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1702-11.
16. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al; SOLID-TIMI 52 Investigators, Steen DL. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1006-15.
17. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2018 [Epub ahead of print].
18. Kottoor SJ, Arora RR. The Utility of Anti-Inflammatory Agents in Cardiovascular Disease: A Novel Perspective on the Treatment of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23:483-93.

Azeite de oliva sagrado na mitologia e para a saúde!



Ana Carolina de Assis
Jornalista

O líquido dourado, cintilante, cristalino e levemente esverdeado pela natureza de seu fruto de origem, a oliveira, desenha o prato embebendo o pão em aroma suave, textura macia, sabor profundo e levemente ácido. O azeite que hoje provamos com deleite irresistível é o mesmo óleo de oliva que inundava os sentidos dos homens que habitaram a terra há 6 mil anos, e até datados anteriores e desconhecidos. Estamos ligados, aos nossos conterrâneos e aos homens do passado, pela história e sabedoria propagada e por experiências que se reconstróem em detalhes incontáveis por milênios na vastidão do mundo.

Símbolo de paz, sabedoria e prosperidade na mitologia grega, árvore da oliveira está ligada a práticas religiosas, mitos e tradições, manifestações artísticas e culturais, atividades esportivas e econômicas, além de ter usos medicinais e gastronômicos e estar presente na criação de civilizações e tradições.

Distintas versões sobre a lenda da oliveira estão presentes tanto na mitologia quanto na história, como numa passagem intrigante que marca a criação da cidade de Atenas. Um dos registros do conto mostra que Poseidon, deus do mar e irmão mais velho de Zeus, desafiou sua sobrinha Atena, deusa da sabedoria e filha de Zeus, para garantir a primazia na proteção de uma nova cidade fundada na Grécia.



Cada cidade da Grécia tinha um patrono. Ganharia então o deus que criasse o melhor presente para o povo da recém fundada cidade. Poseidon fez emergir um belo cavalo, e a gloriosa deusa Atena criou a oliveira capaz de produzir azeite. Considerada um presente valioso para a humanidade, a oliveira foi preferida por todos, e Atena se regozijou da vitória.

A segunda versão da mesma passagem diz que Poseidon bateu fortemente o tridente no solo e fez surgir uma fonte de água marinha, que aparentemente, para o povo, não parecia ter muita utilidade. Foi então que Atena fincou sua lança na terra e fez brotar a oliveira. Reza a lenda que o deus Poseidon, não satisfeito com a derrota, amaldiçoou Atenas para que nunca tivesse água abundante para o abastecimento de seu povo.

Tamãha sua potência e benefícios que a oliveira passou a ser considerada uma árvore sagrada. Por suas propriedades divinas, os gregos não ousavam arrancar um só pé da árvore de oliva.

Passaram a protegê-la, honrá-la e venerá-la. Coroavam seus campões com guirlandas e ramos, enaltecendo o símbolo de poder, vitória e paz. Na gestação, mulheres grávidas sentavam à sombra de sua copa para terem suas proles abençoadas. Raminhos de oliveiras jaziam junto ao leito dos mortos para proteger suas almas. E, durante a cerimônia, os vivos traziam os ramos circundando o alto da cabeça para proteção contra o mal. Em cerimônias religiosas e em rituais, o óleo de oliva ungia a cabeça dos reis, dos nobres, dos cardeais e de soldados vitoriosos. Nas famosas Olimpíadas, os competidores passavam azeite pelo corpo e recebiam uma abundante vasilha cheia do óleo como prêmio.

Todo o uso simbólico do azeite era reflexo de sua utilidade inquestionável para toda a população. O valor nutricional abundante já era conhecido pelos gregos,

que o usavam para preparar o prato principal da época, chamado acrónito, pão regado ao vinho e misturado no azeite, acompanhado por legumes, azeitonas, pescados ou carnes. Em sua função medicinal era utilizado também para tratar ferimentos, curar problemas de estômago, de pele e otites. Além de servir para tratamentos de beleza, deixando corpo, pele e cabelo macios e brilhantes, o azeite era ainda utilizado nas lamparinas para iluminação da cidade.

Acredita-se que a Síria e o Líbano sejam seus países de origem. A oliveira era também cultivada na Fenícia, Palestina, em Creta e, com o passar dos séculos, foi ganhando outras terras, até chegar às Américas. 70% do azeite produzido no mundo vêm dos países do Mediterrâneo, porém, devido à dificuldade de produzi-lo e transportá-lo, seu consumo ficou restrito à forma de condimento. E foi assim que o azeite de oliva foi visto durante séculos: um saboroso e aromático ingrediente culinário. No entanto, muitos estudos já comprovam sua eficácia na digestão de gorduras, na saúde cardiovascular, bem como no aumento da sensibilidade à insulina em diabéticos. O azeite pode ser considerado um verdadeiro aliado do nosso organismo.





O azeite e o coração

A relação entre dieta e saúde cardiovascular foi sugerida por estudos experimentais há 100 anos. Mas foi apenas a partir da metade do século XX que as doenças cardiovasculares se transformaram em epidemia em vários países industrializados. Desde então, a identificação dos fatores de risco e dos mecanismos de prevenção tornou-se uma necessidade crucial.

Muitos estudos já constataram a influência dos hábitos alimentares sobre a formação de doenças cardiovasculares e comprovaram que a ingestão de gordura saturada está significativamente associada ao colesterol e ao alto risco de doenças coronarianas.

Uma das mais conhecidas e importantes características da dieta mediterrânea é a presença do azeite de oliva virgem como a principal fonte de energia originária de gordura. Em contraste com outros óleos comestíveis com uma composição de gordura aproximada, como os de girassol, soja e canola, o azeite de oliva virgem é totalmente natural, enquanto os óleos de semente precisam ser refinados antes do consumo. Pode ainda ser considerado uma fonte saudável de ácidos graxos e de centenas de micronutrientes, em especial antioxidantes, como os compostos fenólicos, vitamina E e carotenoides. Diversos estudos já comprovaram que a dieta mediterrânea, baseada no uso do azeite de oliva, constitui um modelo de alimentação adequado para alcançar o envelhecimento saudável e prevenir as principais causas de morbidade e mortalidade ao redor do mundo.

A dieta rica em azeite de oliva virgem reduz os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Dentre as vantagens comprovadas, o azeite pode reduzir as taxas de colesterol, mantendo-as normais, e o LDL, proporcionando sua menor oxidação. Além disso, é possível aumentar o HDL, ajudar no controle da pressão arterial e reduzir as chances de artrite reumatoide.

Diante dessas constatações, motivos é que não faltam para acreditar que o azeite de oliva é a melhor das fontes de gordura na alimentação. As pessoas que o consomem de forma regular têm chances maiores de viver mais e com mais saúde.

Tipos diferenciados

Ao contrário do que muitos pensam, os azeites de oliva não são todos iguais. Só na Espanha existem 262 tipos de azeitona. Levando-se em consideração apenas esse fator, há que se imaginar a existência de muitos outros tipos de azeite. Nessa conta, outros elementos devem ser incluídos, como o clima, o solo, a prática de cultivo, a maturação das azeitonas e o tempo de processamento dos frutos, que influenciam diretamente nas características do azeite, originando um festival de cores, aromas e sabores diferentes entre si. Nessa gama, com certeza, há vários tipos que agradam inúmeros paladares e o que agradará em cheio seu paladar.

Há alguns tipos de azeite: o extravirgem, com grau de acidez de até 1% em cada 100g; o azeite virgem, com até 2% de acidez em cada 100g. Ambos obtidos da azeitona madura por processos físicos, em condições térmicas que não provoquem alterações no produto. É especialmente indicado para saladas, legumes e pratos frios.

Já o azeite refinado, é obtido através da refinação do azeite extravirgem; e o puro, deriva da mistura de azeite virgem com o refinado, sendo indicado para a culinária, em especial na preparação de carnes, arroz, feijão, molhos e frituras.

São várias as aplicações do azeite na culinária; ele é considerado um produto rico em vitaminas e a mais digestível das gorduras. Sua ingestão protege as mucosas do estômago. Há quem o utilize como laxante, visto que não causa irritação intestinal, nem favorece o hábito. Na cozinha, pode ser um ótimo substituto do óleo, permitindo todas as formas de cozimento. Cru, apresenta vantagens nutritivas, digestivas e gustativas, sobretudo quando conservado ao abrigo da luz. Consumindo três colheres de sopa diariamente essa iguaria pode trazer inúmeros benefícios a saúde.

Fonte:

Acesso disponível em <https://www.filippoberio.com.br/conhecer-o-azeite/a-historia-do-azeite/> [15.01.2019]

Acesso disponível em <http://www.senhorapimenta.com.br/senhorapimenta/historia-do-azeite/> [15.01.2019]

Acesso disponível em <http://blog.verdelouroazeites.com.br/conheca-a-origem-do-azeite-segundo-a-mitologia-grega/> [15.01.2019]

MANEJO EFICIENTE E SEGURO NO TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA.¹

achē
cipide
ciprofibrato
MÚLTIPLA ATUAÇÃO.¹⁻⁴

- ✓ **REDUÇÃO** de 44% dos triglicérides²
- ✓ **SEGURO e BEM TOLERADO** em combinação com rosuvastatina na dislipidemia mista⁵
- ✓ **ATUAÇÃO AMPLA** no controle da aterogênese⁶



Posologia:

1 x ao dia⁷

Referências bibliográficas: 1) ESPINOSA, R.A. et al. (Changes in serum lipids, plasma fibrinogen and other haemostatic parameters induced by ciprofibrate action in hyperlipidemic patients with and without coronary artery disease). *Invest Clin*, v.47, n.1, p.35-48, 2006. 2) AGUILAR-SALINAS, C.A. et al. Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL) cholesterol: greater reduction of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight (The CIPRODILAT study). *Cardiovasc Diabetol*, v.3, n.8, p.1-6, 2004. 3) ESPORCATE, R. et al. Aterosclerose, inflamação e infecção. *Revista da SOCCERJ*, v.17, n. 1, p.19-25, 2004. 4) RIZOS, E. et al. Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, v.7, n.4, p.219-26, 2002. 5) DOMINGOS, H. et al. Rosuvastatina e Ciprofibrato no Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com HIV. *Arq Bras Cardiol*, v. 99, n. 5, p. 997-1007, 2012. 6) TURPIN, G; BRUCKERT, E. Efficacy and safety of ciprofibrate in hypertriglyceridaemia. *Atherosclerosis*, v. 124, p. s63-s67, 1996. 7) Bula do produto CIPIDE: comprimidos. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann, Achē Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Contraindicado em insuficiência hepática grave. Ciprofibrato tem demonstrado potencializar o efeito da varfarina, indicando que o tratamento com anticoagulante oral concomitante deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme o INR.

CIPIDE: ciprofibrato 100 mg. Comprimido revestido. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: CIPIDE é indicado para o tratamento da hiperlipidemia primária resistente a medidas dietéticas apropriadas, incluindo hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista (tipos IIa, IIb, III e IV da classificação de Fredericson). Contra-indicações: CIPIDE é contra-indicado em casos de: insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave, gravidez e lactação, associação com outros fibratos e hipersensibilidade ao ciprofibrato ou a qualquer componente do produto. Precauções e advertências: Mialgia/Miopatia: Os pacientes devem ser instruídos para avisar prontamente o médico sobre a ocorrência de mialgia, sensibilidade à palpção ou fraqueza muscular. Em pacientes com esses sintomas, os níveis séricos de creatínofosfatase (CPK) devem ser imediatamente verificados suspendendo-se o tratamento caso seja diagnosticada miopatia ou se os níveis do CPK estiverem muito altos. Os eventos musculares associados aparentam ser relacionados à dose e, portanto, a posologia recomendada de 100 mg diários não deve ser ultrapassada. Insuficiência de função renal e qualquer situação de hipalbuminemia, tal como síndrome nefrótica, pode aumentar o risco de miopatia. Como com outros fibratos, o risco de rhabdomiólise e mioglobinúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos ou inibidores da hidrólise-metilglutaryl-coenzima A redutase (HMG CoA) (ver item Contra-indicações e Interações Medicamentosas). Utilize com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática. São recomendados testes periódicos da função hepática. O tratamento com ciprofibrato deve ser interrompido se anormalidades significativas nas transaminases persistirem ou se insuficiência hepática colestática for evidenciada. Pacientes com hipotireoidismo subclínico podem apresentar dislipidemia secundária e, portanto, esse distúrbio deve ser diagnosticado e corrigido antes de qualquer tratamento medicamentoso. Além disso, o hipotireoidismo pode ser um fator de risco para a miopatia. Associação com tratamento anticoagulante oral: o tratamento concomitante com anticoagulante oral deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (ver Interações Medicamentosas). Cae as concentrações séricas dos lipídios não sejam satisfatoriamente controladas após vários meses de tratamento, medidas terapêuticas adicionais ou alternativas deverão ser consideradas. Gravidez e lactação: Não há evidências de que o ciprofibrato seja teratogênico, mas sinais de toxicidade em doses altas foram observados em testes de teratogenicidade em animais. O ciprofibrato é excretado no leite de ratas que estão amamentando. Considerando que não existem dados sobre a utilização durante a gravidez e lactação na espécie humana, o ciprofibrato está contra-indicado na gravidez e durante o aleitamento. Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Interações medicamentosas: Associação Contra-indicada: outros fibratos: como com outros fibratos, o risco de rhabdomiólise e mioglobinúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos (ver item Contra-indicações e Precauções e Advertências). Associações não recomendadas: Inibidores da HMG CoA redutase: Como com outros fibratos, o risco de rhabdomiólise e mioglobinúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com inibidores da HMG CoA redutase (ver item Precauções e Advertências). Associação que requer precaução: Tratamento com anticoagulantes orais: Ciprofibrato é altamente ligado às proteínas plasmáticas e, portanto, provavelmente desloca outras drogas dos sítios de ligação proteica no plasma. Ciprofibrato tem demonstrado potencializar o efeito da varfarina, indicando que o tratamento com anticoagulante oral concomitante deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (ver item Precauções e Advertências). Associação a ser considerada: Hipoglicemiantes orais: Embora o ciprofibrato possa potencializar o efeito dos hipoglicemiantes orais, os dados disponíveis não sugerem que, por exemplo, uma interação poderá causar problemas clinicamente significativos. Estrogênios: os estrogênios podem aumentar os níveis de lipídios. Embora a interação farmacodinâmica possa ser sugerida, não há dados clínicos disponíveis. Reações adversas: Distúrbios Cutâneos: Foram relatadas reações cutâneas principalmente alérgicas: rash, urticária, prurido e, muito raramente, fotossensibilidade. Assim como com outros medicamentos desta classe, foi relatada baixa ocorrência de alopecia. Distúrbios Musculares: Assim como para outros medicamentos desta classe, foram relatados casos de mialgia e miopatia, inclusive miosite e casos de rhabdomiólise. Na maioria dos casos, a toxicidade muscular é reversível com a suspensão do tratamento (ver item Precauções e Advertências). Distúrbios Neurológicos: Relatos ocasionais de enxaqueca, vertigem. Raramente foram relatadas tonturas e sonolência em associação com ciprofibrato. Como com outros medicamentos desta classe, foi relatada baixa ocorrência de impotência. Distúrbios Gastrointestinais: Foram relatadas ocorrências ocasionais de sintomas gastrointestinais incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e dor abdominal. Tais reações foram usualmente de natureza leve ou moderada, ocorreram no início do tratamento e tornaram-se menos frequentes com a continuação do tratamento. Distúrbios Hepatobiliares: Como com outros fibratos, foram relatadas, ocasionalmente, anormalidade nos testes de função hepática. Foram relatados casos muito raras de colestase ou icterícia (ver item Precauções e Advertências). Foram observados casos excepcionais com evolução crônica. Não existem dados disponíveis que permitam avaliar efeitos colaterais associados ao uso prolongado do medicamento, mais especificamente, quanto ao risco de litíase biliar. Distúrbios Pulmonares: Foram relatados casos isolados de pneumonite ou fibrose pulmonar. Distúrbios Gerais: Fadiga foi raramente observada em associação com ciprofibrato. Posologia: Adultos: a posologia recomendada é de 1 comprimido de CIPIDE (100 mg) ao dia. Idosos: a mesma posologia para adultos, mas observando cuidadosamente as Precauções e Advertências. Crianças: O uso do ciprofibrato não é recomendado, pois não estão ainda estabelecidas a eficácia e tolerabilidade nessa faixa etária. Insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal moderada a dose poderá ser adequada, pela administração de 1 comprimido (100 mg) em dias alternados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Não usar CIPIDE em casos de insuficiência renal grave. Modo de uso: Via oral. As medidas dietéticas devem ser mantidas durante o tratamento. *SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. *VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0573.0445. Para informações completas, consultar a bula no íntegro através da Central de Atendimento ao Cliente. Material técnico-científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitado à prescrição ou dispensação de medicamento. ME-04 SAP 44572.

Meritor

glimiperida/cloridrato
de metformina

POTÊNCIA² E ADESÃO^{3,4}
PARA ALCANÇAR AS
METAS GLICÊMICAS^{1,2}

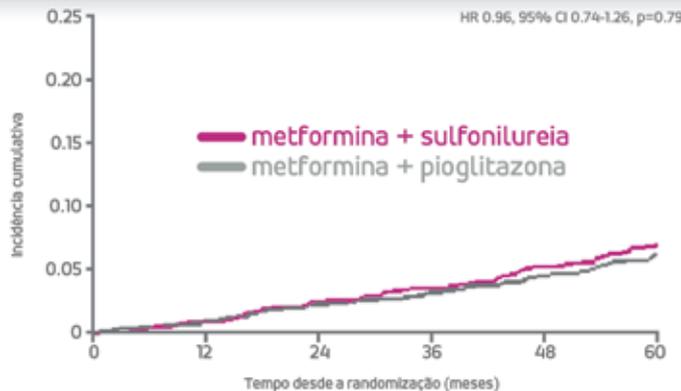


2/1000 mg
e 4/1000 mg
com 30
comprimidos
sulcados.³

Estudo TOSCA.IT

SEM DIFERENÇAS SIGNIFICATIVAS

Incidência cumulativa
do desfecho primário composto¹



Na ocorrência de eventos
cardiovasculares* em
comparação à combinação
pioglitazona metformina¹

57 meses de seguimento
3.028 pacientes avaliados

*Composto de primeira ocorrência de morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou revascularização.

HR (Hazard estio):
razão de risco do evento
ocorrer entre os grupos.
CI: intervalo de confiança e
faixa que variou o Hr

Referências Bibliográficas: 1) VACCARO, Olga et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology*, v. 5, n. 11, p. 887-897, 2017. 2) GONZÁLEZ-ORTIZ, M.; MARTÍNEZ-ABUNDIS, E. Eficacia y seguridad de la terapia hipoglucemiante oral combinada de más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclámda. *Revista de Investigación Clínica*, v. 56, n. 3, p. 327-333, 2004. 3) LOKHANDWALA, Tasneem et al. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *Journal of medical economics*, v. 19, n. 3, p. 203-212, 2016. 4) BELL, D. S. H. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 4, p. 291-300, 2013. 5) Bula do produto Meritor, Aché Laboratórios Farmacéuticos S.A. Farmacéutica responsável: Gabriela Mallman. 6) Kairos Web Brasil. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em: Abril 2019.

Contraindicações: insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl em homens adultos e $\geq 1,4$ mg/dl em mulheres adultas). **Interações medicamentosas:** o uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumânicos.

MERITOR - glimepirida/cloridrato de metformina - 2/1000 mg e 4/1000 mg - comprimidos revestidos. Uso oral. Uso Adulto. Indicações: Tratamento oral de diabetes melito não insulino-dependente (tipo II), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados apenas por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. **Contraindicações:** hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula; insuficiência cardíaca congestiva que requer tratamento farmacológico; infarto agudo do miocárdio; gravidez; insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl em homens adultos e $\geq 1,4$ mg/dl em mulheres adultas), este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular, ou clearance de creatinina anormal; insuficiência hepática grave; acidose metabólica; tratamento de pacientes portadores de diabetes melito insulino-dependente (tipo I) e em casos de descompensação diabética com cetoacidose diabética, hiperosmolaridade, pré-coma e coma diabético. **MERITOR é contra-indicado em crianças.** **Precauções e advertências:** Antes de iniciar o tratamento com o cloridrato de metformina, a creatinina sérica deverá ser avaliada e a seguir, monitorizada regularmente. É necessária cautela extrema, com a redução de doses ou até mesmo a suspensão da medicação antidiabética oral se houver qualquer elevação da creatinina sérica acima dos níveis normais. O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica (são considerados sinais premonitórios o aparecimento de câibras musculares acompanhadas por alterações digestivas, dores abdominais e astenia intensa). Todas as sulfonilureias são capazes de produzir severa hipoglicemia. Deste modo, selecionar apropriadamente os pacientes e a dosagem é importante para evitar episódios de hipoglicemia. Evite usar bebidas alcoólicas durante o tratamento. Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima do medicamento. **Gravidez e Lactação:** O medicamento está contra-indicado durante a gravidez. Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente. **Metformina:** categoria B de risco na gravidez. **Glimepirida:** categoria C de risco na gravidez. **Interações medicamentosas:** O uso concomitante de betabloqueadores não-cardioseletivos com cloridrato de metformina pode ocasionar hipotensão ou hiperglicemia ou hipertensão. O uso associado com cimetidina aumenta a concentração de cloridrato de metformina. Inibidores da monoaminoxidase (MAO) podem causar risco de aumento nos efeitos hipoglicêmicos. Podem potencializar os efeitos dos hipoglicemiantes: insulina ou outro antidiabético oral, inibidores da ECA, cloranfenicol, esteróides, anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, ciclosporinas, derivados cumânicos, fenitrimina, disopirâmida, fibratos, fenilraminol, guanetidina, fluvoxina, floslamida, ácido para-aminossalicílico, miconazol, fenilbutazona e oxiembutazona, pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas), probenecida, azapropazona, salicilatos, fluorquinolonas, antibióticos sulfonamídicos, sulfimpirazona, tritoqualina, tetraciclina, trofosfamida, Clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida. Certas drogas tendem a produzir hiperglicemia e podem levar a uma perda de controle da glicemia, como: acetazolamida, barbitúricos, corticosteróides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos, glucagon, levantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestagênios, fenilazóis, fenitrimina, rilampicina, hormônios da tireoide. O uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumânicos. **Reações adversas:** Em estudos clínicos, episódios de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg/dl) ocorreram em 0,9 a 1,7% dos pacientes tratados com glimepirida. Tontura, astenia e cefaleia foram observados em menos de 2% dos pacientes diabéticos tipo II tratados com glimepirida. Náuseas, vômito, diarreia e dor abdominal. O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica. Outros sintomas poucos frequentes incluem: hiponatremia, turvamento visual, reações cutâneas - tipo alérgica, alterações hematológicas nas séries vermelha, branca, plaquetopenia. **Posologia:** MERITOR deve ser administrado preferencialmente pela manhã juntamente com o café da manhã ou com a primeira refeição principal do dia. A dose inicial sugerida para início de terapia deverá ser a mais baixa (2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina) e os ajustes de dosagem devem ser feitos com aumentos graduativos a cada 2 semanas. **Posologia inicial recomendada em pacientes diabéticos não adequadamente controlados com a terapia não farmacológica:** 1 comprimido ao dia na dose 2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina administrado junto com a refeição (preferencialmente após o café da manhã). Em pacientes previamente tratados com monoterapia utilizando glimepirida (ou outras sulfonilureias) ou metformina isoladamente em que não se esteja obtendo o controle adequado dos níveis glicêmicos, é recomendável que a dose inicial de MERITOR não contenha quantidade superior de metformina ou glimepirida (ou o equivalente de outras sulfonilureias) aquela previamente utilizada pelo paciente. Caso o paciente esteja utilizando uma sulfonilureia que não seja a clorpropamida, a mesma deverá ser suspensa por 24 horas antes de primeira dose de MERITOR. Caso o paciente esteja utilizando clorpropamida, recomenda-se suspender sua administração por 48 horas antes de iniciar o uso de MERITOR. **Pacientes previamente tratados com glimepirida (ou outras sulfonilureias) e metformina em combinação:** A dose inicial não deve exceder a dose diária de glimepirida (o equivalente de outra sulfonilureia) e de metformina previamente em uso pelo paciente. **Pacientes diabéticos tipo 2 em uso de insulina:** Nesses casos, deve-se considerar que a utilização da associação glimepirida/metformina pode reduzir a necessidade diária de insulina, devendo-se efetuar monitorização rigorosa dos parâmetros glicêmicos. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS: 1.0573.0377. "Material técnico científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos". Para informações completas, consultar a bula na íntegra através da Central de Atendimento ao Cliente. MB_06_MERITOR_SAP_4067701**