

CardioLÍPIDES

e risco cardiovascular

Volume 10 - N 2

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Atualização

Impacto da terapia hipolipemiante combinada no alcance de metas e na melhora da adesão

Em debate

Papel atual da calcificação coronária na estratificação do risco cardiovascular: cálcio zero muda a conduta?

Cultura e lazer

Paris, a capital iluminada

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

achē
mais vida para você

TREZOR

rosuvastatina cálcica



40 mg
LANÇAMENTO
NOVA CONCENTRAÇÃO¹

AGORA A FAMÍLIA ESTÁ COMPLETA: 5MG, 10MG, 20MG E 40MG^{1,2}

**PACIENTES
DE ALTO
OU MUITO
ALTO RISCO³**

▶ **INÍCIO PRECOCE
COM**
40 mg

ESTRATÉGIA EFICIENTE E BEM TOLERADA⁴

▶ **REDUÇÃO INTENSA
E PRECOCE DE LDL-C**

54 EM 12
% SEMANAS⁴

Referências Bibliográficas: 1. Kairos Web Brasil. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em: Agosto 2019. 2. Bula do produto: Trezor Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Farmacêutica responsável: Gabriela Mallman. 3. SHAH, SP. Efficacy and safety of the intensive dose of rosuvastatin 40 mg/day in patients with acute coronary syndrome and at high risk of cardiovascular disease - ROSUVEES-2. Indian Heart Journal. v. 68, p. 766-771, 2016. 4. STEIN, EA; et al. Long-Term Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg in Patients With Severe Hypercholesterolemia. The American Journal of Cardiology. v. 100, n. 9, p. 1387-1396, 2007.

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, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios, 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 creatinoquinase (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. **Categoria de risco na gravidez:** X. Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **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 69 00." 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.





DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Atualização



Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Impacto da terapia
hipolipemiante combinada
no alcance de metas e na
melhora da adesão

4

Em debate



Dra. Viviane Zorzanelli Rocha

Papel atual da calcificação
coronária na estratificação do
risco cardiovascular: cálcio zero
muda a conduta?

8

Cultura e lazer



Ana Carolina de Assis

Paris, a capital iluminada

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

Impacto da terapia hipolipemiante combinada no alcance de metas e na melhora da adesão



Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

Professora Livre Docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Vice-Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC. Diretora de Publicações da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo - SOCESP



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

Tratamento com estatinas e risco residual

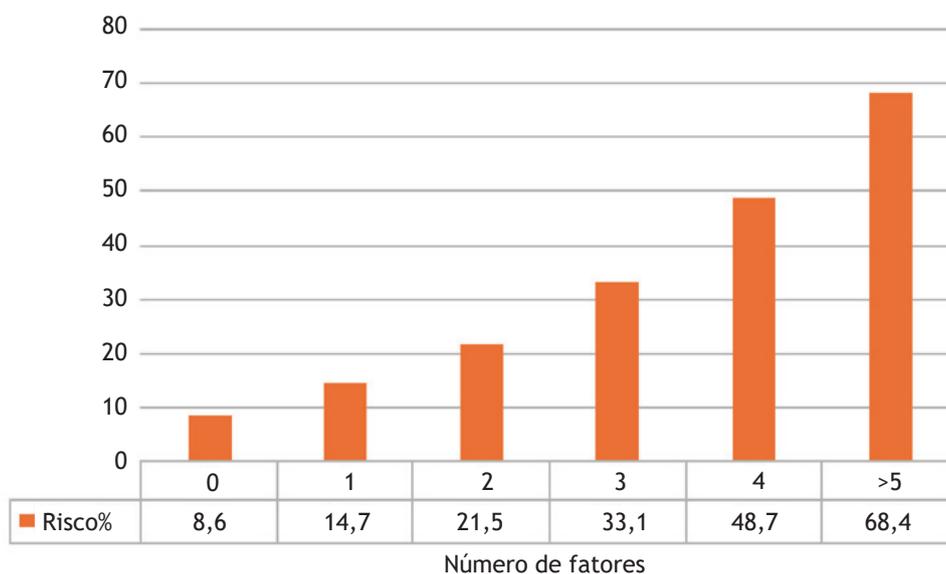
As estatinas são inibidores da 3-hidroxi 3-metilglutaril Coenzima A (HMG Co A) redutase, uma enzima chave na biossíntese do colesterol, cuja inibição leva à redução da síntese de colesterol intracelular e maior expressão de receptores de LDL (LDLR).¹ Esses fármacos são o principal tratamento para a dislipidemia em todas as faixas de risco cardiovascular.² Uma metanálise demonstra que, para cada redução de 39 mg/dL (~1 mmol/L) no LDL-colesterol (LDL-C), há uma redução no risco relativo de eventos cardiovasculares de ~22%, incluindo mortalidade.³ Mesmo sob terapia hipolipemiante com estatinas, nas doses máximas toleradas, existe um risco de eventos recorrentes na prevenção secundária, que não podem ser evitados, o que é chamado de risco residual. Esse risco residual pode ser atribuído à resposta insuficiente do LDL-C, à presença de remanescentes aterogênicos, a elevações da lipoproteína (a) [Lp(a)], ou a outros fatores de risco não controlados⁴ e requer combinação de fármacos para seu controle.

Nesse estudo, os benefícios da adição de ezetimiba foram traduzidos em redução do risco absoluto e relativo de recorrência de eventos, que foi maior quanto maior o escore desses pacientes

Recorrência de eventos e necessidade de combinação de fármacos

A identificação dos indivíduos sob maior risco de eventos cardiovasculares subsequentes é muito negligenciada. A maioria dos ensaios clínicos avalia apenas o risco de um primeiro evento. Dados oriundos dos pacientes que receberam placebo/sinvastatina no estudo IMPROVE-IT demonstram que o risco de eventos recorrentes (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC) na prevenção secundária depende da presença de alguns fatores de risco ou de comorbidades.⁵ Assim, foi desenvolvido o escore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) para eventos recorrentes em prevenção secundária (TER 2P), o qual atribui 1 ponto à presença de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, AVC prévio, doença arterial periférica, revascularização prévia, TFG estimada < 60 mL/min ou idade ≥ 75 anos.⁵ Quanto maior o número de fatores presentes (Figura 1), maior a taxa de recorrência de eventos após uma síndrome coronária aguda.

Nesse estudo, os benefícios da adição de ezetimiba foram traduzidos em redução do risco absoluto e relativo de recorrência de eventos, que foi maior quanto maior o escore desses pacientes.



Adaptada de Bohula et al., 2017.⁵

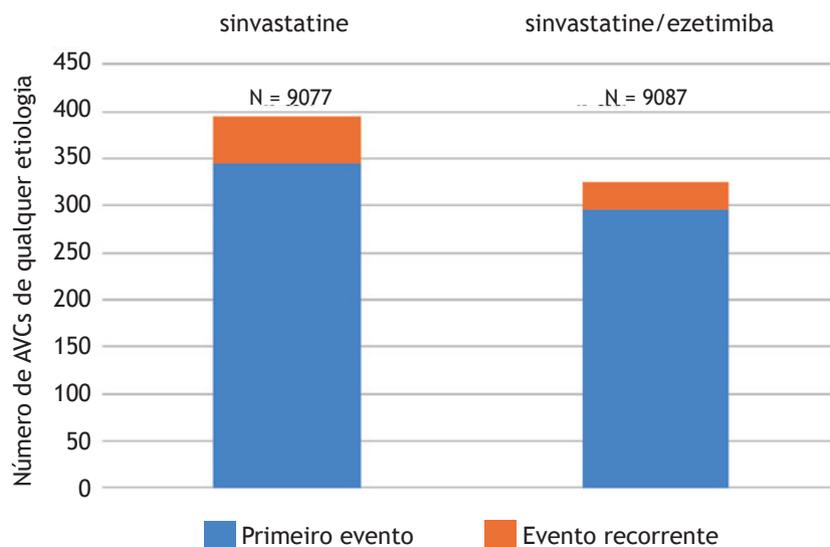
Figura 1. Estratificação do risco de morte cardiovascular, infarto e AVC não fatais nos pacientes que receberam placebo/sinvastatina no estudo IMPROVE-IT.

Especificamente, os pacientes de maior risco, que representaram 25% da população do estudo, tiveram uma redução de 19% do risco relativo e de 6,3% do risco absoluto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico (NNT em 7 anos < 16 pacientes). Pacientes no risco intermediário, que representavam 30% da população do estudo, tiveram 11% de redução do risco relativo e 2,2% de redução no risco absoluto de eventos recorrentes (NNT em 7 anos =45 pacientes). Já os pacientes com 0 ou 1 indicador de risco, não aparentaram ter tido benefícios com a terapia de adição. Esses dados foram consistentes para todos os desfechos primários e secundários do estudo IMPROVE-IT e foram devidos principalmente à redução de infarto do miocárdio, AVC e revascularização urgente, mas sem redução da mortalidade total ou cardiovascular.⁵

Uma outra análise de recorrência de eventos foi feita para os pacientes do IMPROVE-IT com infarto recente e que apresentaram AVC prévio à randomização.⁶ Nesse estudo, foi avaliada a recorrência de todos os tipos de AVC e o benefício da adição de ezetimiba ao tratamento prévio com estatina. Dos 18.144 pacientes, 641 (3,5%) tinham apresentado pelo menos 1 AVC, sendo a maioria isquêmico (527, 82%). Os preditores independentes para novo AVC foram ter tido AVC prévio à randomização,

idade, fibrilação atrial, ICC, diabetes *mellitus*, IAM e disfunção renal. Houve redução não significativa no primeiro AVC de qualquer etiologia (4,2% *versus* 4,8%; HR 0,86; IC 95% 0,73-1,00; P = 0,052) com ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina, às custas de redução significativa de 21% no AVC isquêmico (3,4% vs. 4,1%; HR, 0,79; IC 95% 0,67-0,94; P = 0,008) e aumento não significativo do AVC hemorrágico (0,8% vs. 0,6%; HR, 1,38; IC 95% 0,93-2,04; P = 0,11). A terapia combinada reduziu o primeiro evento e os eventos recorrentes, os AVCs de qualquer etiologia e os AVCs isquêmicos, comparada à terapia isolada com estatina (sinvastatina). Houve redução do risco absoluto de AVCs de qualquer etiologia em 8,6%, com NNT de 12 pacientes (Figura 2); para prevenir um AVC isquêmico, o NNT foi de 13 pacientes. Assim, a terapia combinada com adição de ezetimiba em pacientes estáveis após SCA reduziu a frequência de AVC isquêmico, com efeito maior naqueles que tiveram AVC previamente.⁶

Em uma outra publicação, o alcance de meta de LDL-C < 70 mg/dL e de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us) < 2,0 mg/L foi maior com a terapia combinada, e isso se acompanhou de menor taxa de eventos cardiovasculares (HR ajustado 0,73 para alcance de ambos os alvos vs. 0,89 para alcance de alvo de



Em azul, os primeiros eventos e em laranja os eventos recorrentes. RR = 0,83 (IC 95% = 0,70-0,98; p = 0,029; NNT= 12 pacientes).

Adaptada de Bohula et al., 2017.⁶

Figura 2. Total de eventos de AVC no IMPROVE-IT.

PCR, vs. 0,83 para alcance de alvo de LDL-C vs. 1,00 para alcance de nenhum alvo).⁷

Esses estudos foram feitos com sinvastatina associada à ezetimiba, uma estatina de potência média e meia-vida curta.² A rosuvastatina, mais potente do que a sinvastatina e com meia-vida longa,⁸ associada à ezetimiba, permite uma sinergia de ação com maior potência hipolipemiante. Kim et al. demonstraram redução adicional de LDL-C de cerca de 65% quando em co-terapia com ezetimiba/rosuvastatina, sem interação farmacocinética entre as duas medicações.⁹ Reduções significativas no colesterol total, triglicérides e aumento de HDL-C, comparados à monoterapia também foram observados.⁸ Tais resultados associados à formulação em um único comprimido facilitam a adesão do paciente e possibilita um maior alcance de metas. Em termos de segurança, a adição de ezetimiba a estatinas não se associou ao aumento de eventos adversos de qualquer natureza, incluindo efeitos musculares, câncer, colecistopatias ou elevações de enzimas hepáticas.¹⁰

Uma análise de perfis de pacientes que se beneficiam

de terapias de adição de ezetimiba a estatinas de alta potência, como a rosuvastatina, com pacientes de muito alto risco em 10 anos ($\geq 30\%$), com doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV) e comorbidades, de alto risco em 10 anos (20-29%) com DASCV e sem comorbidades ou ainda com hipercolesterolemia familiar heterozigótica concluiu que¹¹:

- A adição de ezetimiba para reduzir os níveis de LDL-C em $\sim 20\%$ resultou em um número necessário de tratamentos para reduzir um evento (NNT) em 5 anos < 50 para aqueles de muito alto risco e com LDL-C ≥ 130 mg/dL, ou para aqueles em alto risco e com LDL-C ≥ 190 mg/dL;
- O NNT para prevenir um evento para aqueles de muito alto risco com LDL-C ≥ 160 mg/dL é ≤ 30 .

Dado o custo acessível da associação rosuvastatina/ezetimiba, bem como sua eficácia, segurança e as indicações amparadas por diretrizes,^{2,12} a combinação torna-se uma opção atrativa para o alcance de metas com segurança, especialmente em pacientes de maior risco e com níveis de LDL-C não controlados com estatina isoladamente.

Referências

1. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1988 Jul 7;319(1):24-33.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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(9493):1267-78.
4. Lawler PR, Akinkuolie AR, Harada P, et al. Residual risk of atherosclerotic cardiovascular events in relation to reductions in very-low-density lipoproteins. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007402.
5. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):911-921.
6. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017;136(25):2440-50.
7. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequently with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015;132(13):1224-33.
8. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol.* 2010;105(1):69-76.
9. 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.
10. Kim CH, Na H, Kim SH, Shin D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin in healthy male subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3461-9.
11. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2412-21.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2018 Nov 10;CIR0000000000000625.

Papel atual da calcificação coronária na estratificação do risco cardiovascular: cálcio zero muda a conduta?



Dra. Viviane Zorzanelli Rocha

Unidade de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Instituto do Coração - InCor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo -- FMUSP.



Assista o vídeo da Dra. Viviane Zorzanelli Rocha sobre este artigo.

Introdução

A doença cardiovascular permanece como a principal causa de morte no mundo, sendo a grande maioria das mortes cardiovasculares causadas por eventos ateroscleróticos, como infartos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais (AVC).¹

A doença aterosclerótica é uma condição multifatorial dinâmica, porém de natureza frequentemente insidiosa. Por conseguinte, a instituição precoce e adequada de medidas preventivas pode evitar a progressão e, inclusive, reverter o curso da aterosclerose. As medidas de prevenção da aterosclerose consistem principalmente em intervenções para o controle dos fatores de risco, como o controle do tabagismo e da pressão arterial, o tratamento do diabetes e a redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-C). Segundo a literatura científica, todas essas estratégias são capazes de reduzir o risco de eventos cardiovasculares.²⁻⁵ No entanto, algumas intervenções preventivas devem ser instituídas com base no risco cardiovascular estimado para o indivíduo, tanto por serem mais benéficas entre aqueles de mais risco, quanto por terem pouca utilidade entre pacientes de baixo risco. A redução farmacológica do LDL-C, particularmente às custas de estatinas, é uma das principais medidas preventivas baseadas na estratificação de risco cardiovascular.^{6,7} Mas como estratificar precisamente o risco cardiovascular de um indivíduo? Existem diversos escores clínicos disponíveis para estimar o risco de

Em outras palavras, o escore de cálcio aumenta significativamente a capacidade de predição de eventos quando incorporado ao escore clínico

eventos cardiovasculares, mas, infelizmente, há falhas importantes na predição de risco por meio dessas ferramentas, abrindo espaço para a utilização de marcadores de risco adicionais. Dentre esses marcadores de risco, o mais robusto é o escore de cálcio arterial coronariano.

A calcificação arterial coronária (CAC) é representativa do processo aterosclerótico em curso. A detecção da CAC pode ser realizada por diferentes métodos, invasivos ou não. Na prática clínica, o método mais utilizado é a tomografia de coronárias com a quantificação do escore de cálcio coronariano. A presença e magnitude da CAC estão relacionadas à carga total de

placas ateroscleróticas.⁸ A presença e a gravidade da CAC são quantificadas pelo escore desenvolvido por Agatston et al., pelo escore de volume ou pela massa de cálcio coronário.⁹ O escore de Agatston é o mais amplamente utilizado e é calculado multiplicando-se a área da lesão (mm²) por um fator de densidade do cálcio (que varia de 1 a 4).⁹ A identificação da CAC por tomografia computadorizada não requer infusão de contraste endovenoso. A dose de radiação é baixa (menos de 1.0 mSv) e comparável à de um exame de mamografia.⁹ Nesse artigo, revisaremos o papel do escore de cálcio na estratificação do risco cardiovascular.

Escore de cálcio: associação com eventos cardiovasculares e capacidade de predição além dos fatores de risco tradicionais

Diversos estudos demonstraram a correlação entre CAC e eventos coronários em pacientes de prevenção primária, como por exemplo o estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)¹⁰ e o *Heinz Nixdorf Recall*.¹¹ (Tabela 1)

Além das informações acima, os estudos MESA e Heinz Nixdorff também demonstraram que a adição do escore de cálcio ao modelo de variáveis clínicas aumentou a área sob a curva ROC para discriminação de eventos coronários em comparação ao modelo com variáveis clínicas apenas. Em outras palavras, o escore de cálcio aumenta significativamente a capacidade de predição de eventos quando incorporado ao escore clínico.

Tratamento dirigido pelo resultado do escore de cálcio

Apesar do robusto poder de predição de eventos coronários do escore de cálcio, ainda não existem estudos clínicos controlados e randomizados de desfecho que demonstrem claramente o benefício clínico do método. No

Tabela 1. Risco de eventos coronários conforme categoria de escore de cálcio.

Qualquer evento coronário		Eventos coronários	
Escore de cálcio arterial coronariano	MESA ¹⁰ Hazard Ratio (95% CI)	Escore de cálcio arterial coronariano	Heinz-Nixdorf ¹¹ Relative risk (95% CI)
0	1,0	0	1,0
1-100	3,61 (1,96-6,65)	1-99	1,40 (0,67-2,90)
101-300	7,73 (4,13-14,47)	100-399	2,80 (1,31-5,99)
> 300	9,67 (5,20-17,98)	> 400	6,40 (3,12-13,12)

entanto, existem muitos indícios que sugerem o benefício do escore de cálcio e do seu uso como guia terapêutico. O estudo EISNER, por exemplo, mostrou que o grupo randomizado para a realização do escore de cálcio teve melhora significativa no controle de fatores de risco em relação ao grupo que não realizou o teste.¹² Além desse estudo, um registro com 13.644 pacientes acompanhados por uma mediana de 9,4 anos, mostrou que apenas os pacientes com CAC positivo apresentaram redução de eventos coronários com o uso de estatina, em particular aqueles com CAC > 100, que obtiveram maior benefício com NNT de 12 ($p < 0.0001$).¹³ Assim, apesar da indisponibilidade de estudos randomizados que comprovem a redução de desfechos duros mediante a realização do teste e tratamento guiado conforme a CAC, os estudos existentes sugerem o seu benefício.

Considerando o conjunto de evidências a favor do uso do escore de cálcio, várias diretrizes incluíram esse marcador de aterosclerose em sua árvore de decisões para início ou intensificação do tratamento com hipolipemiantes.

A atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017, por exemplo, considera de alto risco cardiovascular os pacientes com CAC > 100, sugerindo, para esses casos, uma redução do LDL-C em 50% ou uma meta de LDL-C < 70 mg/dL caso o indivíduo já esteja em uso de estatina.⁶

A diretriz americana de 2018 para tratamento do colesterol sugere a utilização do escore de cálcio para indivíduos em prevenção primária com risco intermediário (40-75 anos, com LDL-C ≥ 70 a < 190 mg/dL e sem diabetes), para os quais o risco calculado permaneça duvidoso. Segundo essa diretriz, a presença de CAC de 1 a 99 favorece o uso de estatina, em particular por aqueles com mais de 55 anos; CAC ≥ 100 e/ou CAC \geq percentil 75 apresentam indicação do uso de estatina.¹⁴

Todavia, é importante ressaltar que o uso do escore de cálcio ainda não é um consenso entre as diretrizes. A *US Preventive Services Task Force* adota postura mais conservadora

e não reconhece que haja evidência suficiente para avaliar os benefícios (e potenciais danos) do escore de cálcio na estratificação de risco de adultos assintomáticos.¹⁵

O poder do escore de cálcio zero

A incidência de eventos coronários em indivíduos assintomáticos com CAC = 0 é bastante baixa, conforme demonstrado por vários estudos: 0,11% por ano no estudo de Raggi¹⁶; 0,12% por ano ao longo de 4,3 anos no estudo St. Francis Heart¹⁷; 0,11% por ano no estudo MESA.¹⁰

Em metanálise com mais de 64.800 indivíduos seguidos por 4,2 anos, a incidência anual de eventos foi de 0,13% no grupo com CAC = 0 ($n = 25.903$) em comparação à incidência de 1% ao ano no grupo com CAC > 0 ($n = 42.283$).¹⁸

Em outra análise do estudo MESA incluindo 4.758 indivíduos (idade média 59 ± 9 anos; 47% homens), cerca de 50% eram elegíveis para uso de estatinas em intensidade moderada ou alta segundo as *guidelines* do ACC/AHA de 2013. Desses, 41% apresentavam CAC = 0 e incidência de eventos de 5,2/1000 pessoas-anos. Entre aqueles considerados elegíveis para uso de estatina em intensidade moderada e com CAC = 0, a incidência de eventos cardiovasculares foi ainda mais baixa: 1,5 por 1000 pessoas-anos.¹⁹

Em outro estudo incluindo um total de 9.715 indivíduos assintomáticos, cerca de 4.800 apresentavam CAC = 0 (idade média de $52,1 \pm 10,8$ anos; 57,9% homens). Nesse estudo, o baixo risco de mortalidade associado à CAC = 0 persistiu por cerca de 15 anos. Por outro lado, a presença de CAC se mostrou forte preditor de mortalidade.²⁰

Com base nesses e em outros estudos mostrando o baixo risco de eventos coronários associados à CAC = 0, a diretriz americana de 2018 passou a sugerir que o uso de estatina possa ser adiado em indivíduos de risco intermediário e com CAC = 0 (exceto em tabagistas, diabéticos ou naqueles com história familiar de doença aterosclerótica prematura).¹⁴ (Tabela 2)

Tabela 2. Resumo das principais diretrizes quanto ao uso do escore de cálcio arterial coronariano (CAC).

	ACC/AHA 2018 ⁷	ESC/EAS 2016 ²¹	Diretriz Brasileira 2017 ⁶	USPTF ²²
Escore de cálcio coronariano	Em adultos de risco intermediário e em alguns com risco "borderline", é razoável utilizar o exame se a decisão sobre uso de estatina for incerta: CAC = 0 → considerar o não uso de estatina CAC 1-99 → favorece o uso de estatina CAC ≥ 100 e/ou percentil ≥ 75 → iniciar o uso de estatina	Presença de CAC > 400 é agravante de risco	Presença de CAC > 100 é indicativa de alto risco	Considera evidência insuficiente para recomendação

Conclusão

Atualmente existe uma ampla gama de evidências demonstrando que o escore de cálcio é o mais robusto preditor de eventos coronários em indivíduos assintomáticos de prevenção primária, em particular em indivíduos de risco intermediário.⁹ Quando associado a escores baseados em fatores de risco, o escore de cálcio é capaz de melhorar significativamente a capacidade preditora de eventos desse modelo, sua capacidade de discriminação e a reclassificação do risco.

Apesar da indisponibilidade de evidências derivadas de estudos randomizados sobre o benefício do escore de cálcio nos desfechos cardiovasculares duros, resultados já sugerem que o teste pode influenciar o controle de fatores de risco e que indivíduos com presença de cálcio parecem se beneficiar mais do uso de estatina do que indivíduos com escore zero. Diante dessa evidência, algumas diretrizes, como a diretriz americana, já incorporaram o escore de cálcio na estratificação de risco mais precisa de indivíduos assintomáticos, utilizando o seu resultado em decisões terapêuticas, em particular sobre o uso de estatina.

Referências

1. Organization WHO. 2019. Disponível em <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):623-32.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-67.
4. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):1-159.
5. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61.
6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualizacao da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevencao da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018. pii: S0735-1097(18)39034-X.
8. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):434-47.
9. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovascular imaging.* 2015 May;8(5):579-96.
10. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336-45.
11. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 19;56(17):1397-406.
12. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 12;57(15):1622-32.
13. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 25;72(25):3233-42.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2018 Nov 10:CIR0000000000000625.
15. Force USPST, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 Jul 17;320(3):272-80.
16. Raggi P, Callister TQ, Coolil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000 Feb 29;101(8):850-5.
17. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5;46(1):158-65.
18. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovascular imaging.* 2009 Jun;2(6):692-700.
19. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2015 Oct 13;66(15):1657-68.
20. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovascular imaging.* 2015 Aug;8(8):900-9.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
22. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(3):281-97.

PARIS

A capital iluminada



Ana Carolina de Assis
Jornalista

Cidade Luz - Paris merece o apelido que tem. Não só por ter sido uma das primeiras cidades a ganhar iluminação urbana, mas sobretudo por ter, ao longo dos séculos, se mantido iluminada do ponto de vista intelectual, artístico e cultural. Berço e abrigo de grandes escritores, filósofos e artistas, a capital francesa mostra em cada museu, igreja e jardins o porquê é uma das cidades mais visitadas do mundo.

UMA TRIBO CHAMADA "PARISII"

Tudo começou, provavelmente, com os "parisii", tribo celta que se instalou em duas ilhas da margem esquerda do rio Sena, por volta do ano 300 a.C. Muito tempo depois, os romanos invadiram essas ilhas, criaram novas aldeias e batizaram o vilarejo de Lutécia. Em 360 d.C., a vila ganhou outro nome - Paris -, que hoje é talvez a cidade mais conhecida do mundo.

Ao longo dos séculos, ela passou por um grande desenvolvimento urbanístico e cultural, que se reflete em seus palácios, museus e igrejas. Entre suas jóias arquitetônicas e artísticas estão, por exemplo, a Catedral de Notre Dame, o Museu do Louvre e a Torre Eiffel.

Em Paris despontaram importantes movimentos artísticos, como o expressionismo, o surrealismo e o fauvismo. Ali nasceram célebres nomes das artes e da filosofia mundial, como René Descartes, Voltaire, Jean-Paul Sartre, Victor Hugo, Émile Zola, Edgar Degas, Claude Monet e Jean Renoir, entre outros.

No final do século 19, teve início na França a Belle Époque, a era de ouro da beleza e da renovação em diversas áreas. Foram inventados nesse período, por exemplo, o telégrafo sem fio, o telefone, o automóvel, o avião, a bicicleta e o cinema. Com

seus bulevares, teatros, cafés-concerto e livrarias, Paris fervilhava. A Cidade Luz era então o centro mundial da cultura.

Esse período dourado, porém, não durou muito, foi interrompido em 1914, com o início da Primeira Guerra Mundial. Seja como for, a cidade jamais perderia o encanto e a importância cultural. Não por acaso, portanto, é a capital mais visitada do mundo.

ALÉM DE HISTÓRICA, PARIS É A CIDADE DOS MUSEUS E IGREJAS, DO PERFUME, DA ALTA-COSTURA E DO GLAMOUR É A CIDADE LUZ!

Declarada Patrimônio Mundial da Humanidade em 1991, a cidade abriga atrações para todos os gostos. O número de museus, igrejas, jardins, restaurantes, bistrôs e cafés famosos a serem visitados podem deixar qualquer turista exausto. Aí, porém, para facilitar a vida do visitante, entram em cena os bons meios de transporte - como o metrô - e a racionalização: quem não pode perder tempo deve dividir a cidade por regiões e visitar, a cada passeio, os pontos turísticos mais importantes e próximos.

O maior cartão-postal da cidade é, sem dúvida, a Torre Eiffel. Partindo dos jardins e espelhos d'água, é possível obter lindas fotos desse monumento. Muitos turistas não resistem e, no verão, acabam tomando um banho no chafariz à sua frente.

A grandiosidade da torre, erguida em 1889, centenário da Revolução Francesa, pode ser traduzida em números:

- 320 metros de altura
- 1.652 degraus
- Está estruturada com 2,5 milhões de rebites
- Nunca balança mais do que 12 centímetros
- Pesa 10.100 toneladas
- Para pintá-la são necessárias 40 toneladas de tinta

Outro ponto especial é a catedral de Notre Dame, que começou a ser erguida em 1163 e foi dada como concluída apenas em 1345. Dedicada a Maria, mãe de Jesus, a catedral tem dimensões impressionantes: 130 metros de comprimento, 50 de largura e 35 de altura; no seu interior cabem cerca de 9 mil pessoas. Construída em estilo gótico, a igreja abriga quase 200 vitrais.

Na cripta à sua frente, estão as primeiras pedras da cidade, do tempo dos romanos.

Colado à Notre Dame fica o edifício de la Conciergerie, atual Palácio da Justiça. Foi construído como parte



Museu do Louvre

da residência real, entre o final do século 13 e o início do século 14. No século 16, transformou-se em prisão; durante a Revolução Francesa, abrigou os presos condenados à guilhotina, como é o caso de Maria Antonieta.

O Panthéon, que nasceu como Igreja de Santa Genevêva, a padroeira de Paris, também merece uma visita. No edifício, construído em estilo neoclássico, estão sepultadas cerca de 70 personalidades famosas, como Victor Hugo, René Descartes, Rousseau e Émile Zola.

EXPLORANDO A CIDADE A PÉ

Quem gosta de caminhar pode optar por um passeio histórico a pé, partindo do Arco do Triunfo e descendo por todo Champs-Élysées, um dos locais mais requintados e caros de Paris. Durante a caminhada, é possível conhecer a Place de la Concorde, que só ganhou esse nome em 1795. Ali, dois anos antes, o rei Luís XVI e sua mulher, Maria Antonieta, foram guilhotinados. Bem perto da praça fica a Igreja de la Madeleine, que tem a forma de um templo grego clássico.

Seguindo pelo Jardim das Tulherias, pode-se encontrar o local onde já houve um imponente palácio derrubado durante a Revolução Francesa. No verão, o espaço abriga um parque de diversões e se transforma em uma concorrida área de lazer; da roda-gigante é possível observar os telhados de Paris.

Ao final das Tulherias, já se vê a Pirâmide do Museu do Louvre. Sua construção moderna contrasta com o antigo Palácio do Louvre, sede da corte francesa até



Arco do Triunfo

o reinado de Luís XIV, que em 1682 mudou o governo para Versailles.

Para explorar o riquíssimo acervo do Louvre, o turista precisa, no mínimo, de dois dias. A dica é comprar um guia do museu e fazer cada uma das suas três alas num dia diferente.

Com uma coleção de 300 mil obras de arte, é o maior e um dos mais antigos museus do mundo. Ali estão a Vênus de Milo; a Vitória de Samotrácia, escultura que representa a deusa grega Atena Niké; o Código de Hamurabi, que instituiu a lei de talião, conhecida pela máxima do “olho por olho, dente por dente”; e o retrato mais famoso da história da humanidade, a Monalisa, de Leonardo da Vinci.

ARTES E ESPETÁCULOS

A vida noturna em Paris é repleta de boas opções aos visitantes. Na Chatelêt, por exemplo, as apresentações de orquestras, óperas e artistas internacionais são comuns. Já o teatro Ópera Bastille é o palco preferido dos espetáculos de dança. A região também é um dos principais locais da badalação parisiense, fervendo todas as noites, principalmente nos finais de semana. Uma rodada pelos cafés da Bastille é fundamental para penetrar na cultura da cidade.

O bairro de Montmartre, situado sobre uma colina, esbanja poesia e romantismo. Ali está a Basílica de Sacré Coeur, que fica aberta até as 23 horas. Suas portas concentram uma efervescente movimentação até depois

da 1h, quando são apagadas as luzes da Torre Eiffel.

Aos pés de Montmartre, fica o bairro de Pigalle, que, na época do cancan, dos cabarés e prostíbulos, ganhou fama e conquistou o coração dos boêmios. Hoje, a atmosfera está um tanto decadente, e abriga *sex-shops*, danceterias, bistrôs, bares de *strip-tease* e casas noturnas, como o famoso Moulin Rouge.

Outro ponto turístico interessante é o Parque de la Villette, onde, no verão, multidões se aglomeram para assistir ao cinema de rua nas paredes da Cidade das Ciências. La Villette possui o maior centro de exposições de ciências naturais do mundo, com mostras interativas e passeios pelos vários ramos científicos.

Boa mesa uma tradição do país inteiro

Para um país que tem orgulho da própria culinária, nada mais normal do que fazer das refeições um verdadeiro ritual. Tradicionalmente regadas a vinho e muito conversa, as refeições na França podem durar horas e são consideradas o ponto alto do dia. Aniversários, casamentos, bodas de prata, formaturas, qualquer data especial, enfim, merece ser comemorada com um bom jantar.

Se um dia você for convidado para jantar na casa de um francês, pode se sentir honrado: o convite traz embutida uma declaração de grande carinho e apreço.

Junto com os vinhos, os queijos são a marca da gastronomia francesa. Existem no país cerca de 2.500 tipos de queijo: macios e cremosos, como o popular camembert; de sabor forte como o Roquefort; picantes, aromáticos, meio duros, e assim por diante.

Viajando pela França, o turista vai perceber, na verdade, que cada região do país tem lá suas preferências em relação à cozinha. No sudeste, por exemplo, usa-se muito azeite, tomates e verduras; já na região noroeste os ingredientes preferidos são a manteiga, o creme de leite e as maçãs. No nordeste a culinária sofreu a influência alemã e usa-se bastante a banha de porco, a salsinha e o chucrute.

No Vale do Loire, a culinária é famosa pelos pratos feitos com peixe de água doce e pelo vinho branco. Na Riviera Francesa, destacam-se os frutos do mar, também acompanhados de vinho branco. Na Provença, a cozinha tradicional inclui os grelhados e os pratos à base de canard (pato). Na região mais próxima dos Alpes suíços, abusa-se dos *fondues* e cremes. Em Toulouse, o turista pode saborear o Gamay, o único vinho do tinto que é servido gelado.

MANEJO EFICIENTE E SEGURO NO TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA.¹

 **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 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 CIPROAMILAT study). Cardiovasc Diabetol, v.3, n.8, p.1-6, 2004. 3) ESPORCATTE, R. et al. Aterosclerose, inflamação e infecção. Revista da SOCERJ, 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 hyperlipoproteinaemias. Atherosclerosis, v. 124, p. s83-s87, 1996. 7) Bula do produto CIPIDE: comprimidos. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Achê 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 Frederickson). Contraindicações: CIPIDE é contraindicado 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 palpação ou fraqueza muscular. Em pacientes com esses sintomas, os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) devem ser imediatamente verificados suspendendo-se o tratamento caso seja diagnosticada miopatia ou se os níveis de 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 da função renal e qualquer situação de hipoalbuminemia, 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 hidróxi-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG CoA) (ver itens Contraindicações 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 significantes 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). Caso 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 com 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 contraindicado 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 Contraindicada: 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 itens Contraindicações 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 significantes. Estrógenos: os estrógenos 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 raros de colestase ou citólise (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 metade da 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 usar: 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 na íntegra através da Central de Atendimento ao Cliente. Material técnico-científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos. MB 04 SAP 445721.

Meritor

glimiperida/cloridrato
de metformina

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

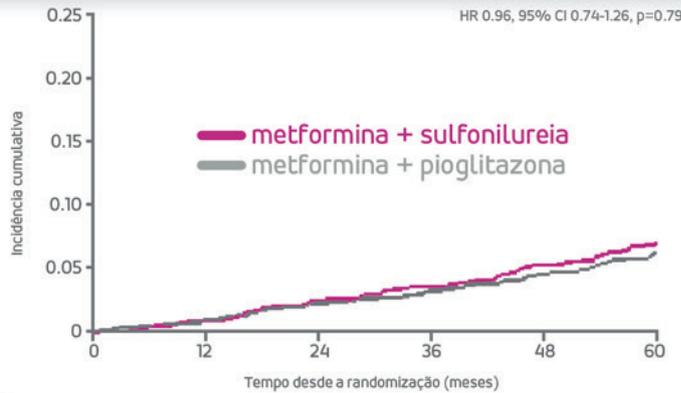


2/1000 mg
e 4/1000 mg
com 30
comprimidos
sulfucados.⁵

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) GONZALEZ-ORTIZ, M.; MARTINEZ-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 Farmacêuticos S.A. Farmacêutica responsável: Gabriela Mallman. 6.Kairos Web Brasil. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com>. Acesso em: Agosto 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 cumarínicos.

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-cardíacos com cloridrato de metformina pode ocasionar hipo 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, ciclofosfamidas, derivados cumarínicos, feniluramida, disopiramida, fibratos, fenilamilidol, guanetidina, fluoxetina, flosfamida, ácido para-aminossalicílico, miconazol, fenilbutazona e oxi-fenbutazona, pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas), probenecida, azapropazona, salicilatos, fluorquinolonas, antibióticos sulfonamidicos, 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, laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênicos e progestagênicos, fenotiazínicos, fenitoína, rifampicina, hormônios da tireóide. O uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos. **Reações adversas:** Em estudos clínicos, episódios de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg%) ocorreram em 0,9 a 1,7% dos pacientes tratados com glimepirida. Tontura, astenia e cefaléia 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 MEDICO DEVERA SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MEDICA. MS: 1.0573.0377. "Material técnico científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à precificação e/ou dispensação de medicamentos". Para informações completas, consultar a bula na íntegra através da Central de Atendimento ao Cliente. MB_06a_MERITOR_SAP_4067701**