

ROSUVASTATINA

SEGURANÇA/TOLERABILIDADE E EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISLIPIDEMIA

Reconhecida como uma vastatina totalmente sintética e ativa por via oral, a rosuvastatina apresenta características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que certamente vão transformá-la em uma droga de primeira escolha para grande parte dos pacientes com dislipidemia.

A partir dessas noções introdutórias, a pesquisadora Angela Cheng-Lai, do Departamento de Farmácia do Centro Médico Montefiore, Bronx, Nova York, Estados Unidos, nos apresenta uma revisão sobre esse novo e potente inibidor da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, valorizando algumas de suas características mais favoráveis na terapêutica dos quadros de hipercolesterolemia e das diferentes formas de dislipidemia:

- baixa lipofilicidade,
- alta seletividade pelos hepatócitos,
- mínimas implicações metabólicas,
- baixa propensão para interações com o citocromo P450¹.

Além disso, em estudos clínicos comparativos, a rosuvastatina, administrada em doses de 5 a 10 mg/dia, reduziu as taxas sanguíneas de LDL-colesterol em níveis significativamente superiores aos alcançados com vastatinas convencionais, como atorvastatina (10 mg/dia), pravastatina (20 mg/dia) e sinvastatina (20 mg/dia).

Ao lado dessa maior eficácia em relação à fração mais aterogênica do colesterol, a rosuvastatina também apresentou efeitos benéficos sobre outros parâmetros lipídicos, como aumento de HDL-colesterol e diminuição da trigliceridemia¹.

PERFIL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE TAMBÉM FAVORECE A ROSUVASTATINA

Em seu trabalho de revisão, a pesquisadora de Nova York, ressalta que a estrutura química da rosuvastatina pertence a uma inovadora classe de inibidores da HMG-CoA redutase, em que a adição de um grupo sulfonamido-metano polar estável como um componente hidrofílico confere a característica de baixa lipofilicidade própria dessa droga (quadro 1)¹.

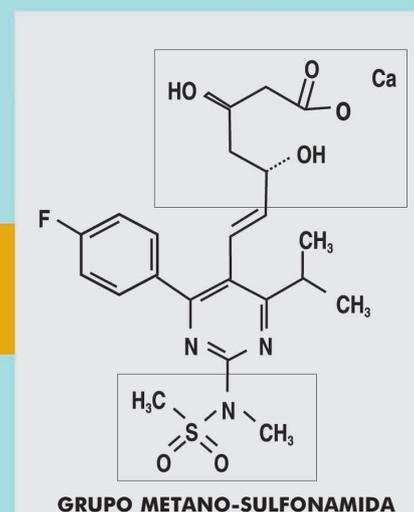
A rosuvastatina revela índice de lipofilicidade similar ao da pravastatina, mas bem mais baixo do que o registrado com outras vastatinas (quadro 2).

Por outro lado, como demonstra o trabalho de Buckett L, Ballard P, Davidson R *et al.*, enquanto outras vastatinas são relativamente não-seletivas entre os vários tipos de células, a rosuvastatina e a pravastatina são comprovadamente seletivas para hepatócitos².

Deve-se considerar ainda que, como tem sido demonstrado, as vastatinas tradicionais ligam-se diretamente, e de uma maneira forte e reversível, a uma área específica da enzima HMG-CoA. Desse modo, a adição de um grupo sulfonamido-metano à molécula de rosuvastatina não somente aumenta sua hidrofiliicidade, como amplia sua interação com a enzima HMG-CoA¹, proporcionando resultados clínicos mais expressivos.

QUADRO 1

Estrutura química da rosuvastatina



SEGURANÇA & INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Considerando em conjunto as informações focalizadas, compreende-se que, como a rosuvastatina sofre um processo metabólico lento, além de ser metabolizada pelas isoenzimas CYP dentro de um limite mais estreito em comparação com outras vastatinas, é bastante remota a possibilidade de ocorrer interação

com outros agentes medicamentosos. A eritromicina, o fluconazol ou o cetocozazol, por exemplo, não apresentam repercussões clinicamente significativas na farmacocinética da rosuvastatina, administrada na dose de 80 mg/dia¹.

O itraconazol, por sua vez, provocou moderada elevação da concentração plasmática de rosuvastatina, mas também sem significado clínico¹.

De acordo com Kemp J, Martin P, Olive MD, o “clearance” renal de digoxina elevou-se em 5% quando administrado concomitantemente com a rosuvastatina, o que não chegou a ser interpretado como uma interação medicamentosa³.

Por outro lado, Durrington PN, Tuomilehto J, Hamman A *et al.* realizaram um estudo com 216 pacientes com diabetes melito tipo 2, pelo período de 24 semanas, confirmando que a co-administração de rosuvastatina e fenofibrato foi bem tolerada⁴.

Por outro lado, Durrington PN, Tuomilehto J, Hamman A *et al.* realizaram um estudo com 216 pacientes com diabetes melito tipo 2, pelo período de 24 semanas, confirmando que a co-administração de rosuvastatina e fenofibrato foi bem tolerada⁴.

QUADRO 2

Algumas propriedades farmacocinéticas de vastatinas em pacientes com comprometimentos hepático e renal

	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	ROSUVASTATINA	SINVASTATINA
Absorção	Rápida	98%	30%	35%	Moderadamente rápida	60%–85%
Biodisponibilidade	14%	24%	< 5%	17%	20%	< 5%
Efeitos da alimentação	Alimentos diminuem o ritmo da absorção, mas não prejudicam a eficácia	Alimentos diminuem o ritmo, mas não o volume da absorção	Alimentos aumentam a biodisponibilidade em cerca de 50%	Alimentos podem aumentar a biodisponibilidade, mas não reduzem a eficácia clínica	Alimentos reduzem o ritmo da absorção em 20%, mas não alteram o volume da absorção	Sem efeito
Metabolismo	Metabolismo extensivamente hepático (principalmente pelo CYP 3A4) para metabólitos ativos	Metabolismo extensivamente hepático, sobretudo via CYP 2C9. Sem metabólitos ativos	Metabolismo extensivamente hepático pelo CYP 3A4 para metabólitos ativos	Metabolismo hepático para metabólitos inativos ou fracamente ativos	Metabolismo minimamente hepático (via CYP 2C9 e CYP 2C19)	Metabolismo extensivamente hepático, em parte pelo CYP 3A4, para metabólitos ativos
Lipofilicidade	4,1	3,2	4,3	-0,2	-0,3	4,7

Adaptado de Angela Cheng-Lai. *Heart Disease*, 2003; 5: 74

CONCLUSÕES PRINCIPAIS

Os dados reunidos pela pesquisadora Angela Cheng-Lai demonstram claramente que a rosuvastatina é uma vastatina inovadora, que associa maior eficácia no controle dos lípidos

sanguíneos e baixo risco de efeitos adversos ou de interações medicamentosas. Daí sua indicação preferencial para alcance das metas lipídicas estabelecidas pelas Diretrizes sobre dis-

lipidemias, inclusive para diabéticos, que, como foi já bem definido em todo o mundo, devem atingir cifras inferiores a 100 mg/dL, mesmo na ausência de doença arterial coronária¹.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

1. Angela Cheng-Lai. *Rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. Heart Disease*, 2003; 5: 72–8.
2. Buckett L, Ballard P, Davidson R *et al.* Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus nonhepatic cells (Abstract MoP29;W6). *XIIth International Symposium on Atherosclerosis. Stockholm, June 25-29/2000. Atherosclerosis*, 2000; 151 (special issue): 41.
3. Kemp J, Martin P, Olive MD. *Coadministration of rosuvastatin does not alter the pharmacokinetics of digoxin. Pharmacotherapy*, 2001; 21: 1255.
4. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamman A *et al.* Effects of rosuvastatin alone and in combination with fenofibrate on lipid subfractions in patients with type 2 diabetes, results at 24 weeks. *Circulation*, 2001; 104 (suppl. II): 177.