

Dislipidemias e Doença Aterosclerótica Cardiovascular: Desafio Terapêutico

Nononon

Dislipidemia e doença arterial **periférica**

Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

CRM-SP 28.613

Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Cardiologia da Escola
Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo






DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

achē
mais vida para você

TREZOR

rosuvastatina cálcica

AS NOVAS DIRETRIZES DEMANDAM ATITUDES AGRESSIVAS NA REDUÇÃO DE LDL-C^{1,2,3,4}

-  **POTÊNCIA 3 VEZES SUPERIOR A ATORVASTATINA⁵**
-  **TRATAMENTO IDEAL NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA⁶**
-  **PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM PACIENTE DE MUITO ALTO RISCO⁶**

LANÇAMENTO

EMBALAGEM 60 COMPRIMIDOS⁷
COMODIDADE E BAIXO CUSTO DENTRO DE UMA ÚNICA EMBALAGEM^{7,8}



Referências Bibliográficas: 1. Faludi AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. v.109, p.1-76, 2017. / 2. Mach, F. et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal 00, 1-78, 2019. / 3. GRUNDY S.M. et al. ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPW/ADA/AGS/ APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018 / 4. CARDOSO, R. et al: How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner. Mayo Clin Proc, v. 94, n. 4, p.660-669, 2019. / 5. ADAMS, S.P.; Sekhon, S.S.; Wright, J.M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 21, n. 11, p. 1-265, 2014. / 6. LUVAI, AZ et al: Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease Clinical Medicine Insights: Cardiology, v. 6, p. 17-33, 2012. / 7. Bula VPS do produto Trezor. Farmacêutica responsável: Gabriela Mallmann. Achê Laboratórios S.A. / 8. Kairos Web Brasil. Disponível em: <http://br.kairosweb.com>. Acesso em: outubro 2019

TREZOR (rosuvastatina cálcica) - Uso oral. Comprimidos revestidos 5 mg; 10 mg; 20 mg e 40 mg. Uso adulto e pediátrico acima de 6 anos (vide indicações). Indicações: Adultos com hipercolesterolemia: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada. Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HeFH). Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose. Crianças e adolescentes (6 a 17 anos): redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com HeFH. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou outro componente da fórmula. Pacientes com doença hepática ativa. Categoria de risco na gravidez: X. Contraindicado durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Cuidados e advertências:** Realizar testes de enzimas hepáticas antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente. Podem ocorrer efeitos musculoesqueléticos, como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise. Mensurar níveis de creatinaquinase (CK) em pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de miopatia e interromper tratamento se os níveis estiverem notadamente elevados; se houver diagnóstico/suspeita de miopatia ou condição que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise. Pode ocorrer aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica, excedendo o limiar para diagnóstico de diabetes.

Interações medicamentosas: A coadministração de Trezor com inibidores dos transportadores OATP1B1 ou BCRP, inibidores de protease, ciclosporina, ritonavir/atazanavir, ou fenofibrato/genfibrozila pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia. Hidróxido de alumínio causa diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina. Ácido fúrico aumenta o risco de rabdomiólise. Em pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K, recomenda-se a monitorização da razão internacional normalizada (INR). **Reações adversas:** cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal. **Posologia:** A faixa de dose usual é de 10 mg a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg. Hipercolesterolemia primária, dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: dose inicial de 10 mg uma vez ao dia. Hipercolesterolemia grave ou necessidade de atingir metas agressivas de redução de LDL-C, dose inicial de 20 mg. Hipercolesterolemia familiar homozigótica: dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. Crianças de 6 a 9 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica: dose usual de 5 mg a 10 mg uma vez ao dia. De 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica: 5 mg a 20 mg uma vez ao dia por via oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

“SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.” MS – 1.0573.0414. MB 11a – SAP 4199601. “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.”

Dislipidemia e doença arterial periférica



**Dr. Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca**

CRM-SP 28.613

Professor Adjunto Livre Docente da
Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista
de Medicina – Universidade Federal
de São Paulo.

Introdução

À medida que a população aumenta sua expectativa de vida, a doença arterial periférica (DAP) torna-se mais prevalente. Compartilhando fatores de risco comuns ao desenvolvimento da aterosclerose em outros territórios vasculares (coronárias, carótidas e vasos cerebrais), especialmente tabagismo e diabetes, a DAP se associa a um alto risco de desfechos cerebrovasculares e coronários.¹ Estima-se que existam aproximadamente 200 milhões de indivíduos com DAP em todo o mundo² e que esses pacientes apresentem risco de doença coronariana 2,5 vezes maior e de acidente vascular cerebral 3,1 vezes maior em comparação à população saudável.¹

Subanálises de grandes estudos com estatísticas, registros e estudos observacionais

“Subanálises de grandes estudos com estatinas, registros e estudos observacionais com análises buscando comparações mais adequadas (*propensity matching score analysis*), mostraram benefícios não apenas nos desfechos coronarianos ou cerebrovasculares”

com análises buscando comparações mais adequadas (*propensity matching score analysis*), mostraram benefícios não apenas nos desfechos coronarianos ou cerebrovasculares, mas também em uma importante redução de amputações e mortalidade associada diretamente à efetividade da estatina (resultados mais significativos com estatinas de alta efetividade em comparação às de efetividade baixa ou intermediária).³ Entretanto, a despeito

das evidências, pacientes de muito alto risco cardiovascular como os portadores de DAP permanecem com baixa prescrição de estatinas, especialmente em doses adequadas e de alta efetividade.

☉ Caso clínico

62 anos, masculino, caminhoneiro, casado, procedente de São Paulo.

QD – Refere angina de peito há 4 anos, acidente vascular cerebral transitório há 1 ano e claudicação intermitente para 100 m há dois anos.

AP – Diabético há 10 anos, hipertenso há 15 anos, possui colesterol e triglicérides elevados, sem tratamento atual.

AF – Pais hipertensos e diabéticos já falecidos (52 e 64 anos).

Hábitos – Foi fumante por 30 anos (~ 45 anos-maço). Toma cervejas diariamente e não faz exercícios, tampouco faz dieta saudável.

Medicação atual – glibenclamida 5 mg/dia, metformina 1700 mg, enalapril 20 mg 2 vezes ao dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia, ácido acetilsalicílico 100 mg, cilostazol 50 mg 2 vezes ao dia.

☉ Exame físico

Corado, eupneico, acianótico, ausência de arco corneal ou xantomas

- IMC – 37 kg/m²
- PA MMSS sentado = 140/100 mm Hg
- FC=P= 74bpm
- Carótidas com sopro discreto bilateralmente
- Tireoide normal

- RCR 2T hipofonéticas sem sopros
- Pulmões livres
- Abdome globoso flácido, fígado a 2 cm do RCD, sem outras visceromegalias, sem sopros.
- Extremidades sem frialdade, pulsos diminuídos, presença de palidez e hiperemia reativa bilateralmente à elevação dos MMII, ausência de infecções ou lesões cutâneas.

Laboratório

- Colesterol total – 220 mg/dL
- LDL-c – 108 mg/dL
- HDL-c – 36 mg/dL
- Triglicérides – 380 mg/dL
- Glicose – 280 mg/dL
- HbA1c – 9,8%
- ALT – 68 U/L
- TSH – 3,08 mIU/L
- Creatinina – 1,26 mg/dL
- TFG – 61 mL/min/m² (CKD-EPI)
- Relação A/C – 28 mg/g
- PCRas – 4,3 mg/L

Conduta

Orientação nutricional, caminhadas, abstenção de álcool.

Para a hipertensão arterial: foram mantidos o enalapril 20 mg 2 vezes ao dia e a hidroclorotiazida 25 mg/dia e acrescentado o anlodipino 5 mg/dia.

Para o diabetes: foi mantida a metformina XR 1500 mg/dia, trocada a glibenclamida por gliclazida MR 60 mg e introduzida a insulina NPH 10 U 1 vez ao dormir à noite.

O paciente se mantém estável, com adequado controle da glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e ampla melhora dos sintomas. Emagreceu 10 kg e adotou um estilo de vida saudável

Para a dislipidemia: foi indicada a rosuvastatina 40 mg/dia e mantidos o cilostazol 50 mg 2 vezes ao dia (longe das refeições) e o ácido acetil salicílico 100 mg/dia.

O paciente se mantém estável, com adequado controle da glicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e ampla melhora dos sintomas. Emagreceu 10 kg e adotou um estilo de vida saudável.

Comentários

Este paciente, mesmo com o avançado estado da doença aterosclerótica, apresentou evolução estável com a terapia instituída. Como tinha manifestações clínicas da aterosclerose (angina, acidente vascular cerebral-AVC transitório), além da queixa de claudicação intermitente, seria classificado como de muito alto risco, de acordo com a diretriz do SBC-DA.⁴ Para este nível de risco, esta diretriz sugere metas de LDL-c < 50 mg/dL e de colesterol não HDL < 80 mg/dL. Com o uso de rosuvastatina 40 mg, pode-se alcançar reduções de LDL-c ao redor de 55% e, portanto, permitir o alcance das metas preconizadas.⁵ Além disso, por apresentar meia-vida mais longa em relação às demais estatinas, a rosuvastatina possui boa efetividade para a redução de triglicérides. De forma interessante, a combinação da rosuvastatina com ezetimiba poderia propiciar, não apenas uma alternativa para a redução mais efetiva do LDL-c quando necessária, como também

dos triglicérides, particularmente entre os pacientes com síndrome metabólica ou diabetes, como no caso deste paciente.⁶ Entretanto, além da medicação hipolipemiante, este paciente aderiu a um estilo de vida saudável e reduziu a obesidade, o que permitiu uma acentuada redução nos níveis de triglicérides, glicemia e inflamação. O Quadro 1 mostra as metas propostas pela diretriz conjunta do Sociedade Brasileira de Cardiologia-Departamento de Aterosclerose (SBC-DA), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).⁷

De acordo com a referida diretriz, pacientes com diabetes nunca são considerados de baixo risco. Considera-se de risco intermediário aqueles sem fatores de risco tradicionais ou aterosclerose subclínica e de alto risco os pacientes com pelo menos uma destas condições. Pacientes com manifestações clínicas de aterosclerose ou com demonstração de obstruções vasculares > 50% são considerados de muito alto risco.⁷

Quadro 1. Metas lipídicas em pacientes com diabetes de acordo com SBC-DA, SBEM, SBD.

Nível de risco	Meta de LDL-c	Meta de não HDL-c
Muito alto	< 50 mg/dL	< 80 mg/dL
Alto	< 70 mg/dL	< 100 mg/dL
Intermediário	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL

Fonte: Faludi, Izar, Saraiva *et al.*, 2017.⁷



Referências

1. Criqui MH, Aboyans V. [Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116:1509-26.](#)
2. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–40.
3. Aday AW, Everett BM. Statins in Peripheral Artery Disease: What Are We Waiting For? *Circulation*. 2018;137:1447-9.
4. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
5. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
6. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvas-tatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016;34:371-82.
7. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Supl 1):1-31.

O conteúdo deste material é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente, o posicionamento do Aché, que apenas patrocina sua divulgação à classe médica.

Em atendimento às diretrizes da Resolução-RDC 96, de 17/12/2008, por favor não divulgar o material recebido.

LANÇAMENTO

TREZETE

rosuvastatina cálcica
+ezetimiba

1ª

COMBINAÇÃO FIXA

de rosuvastatina e ezetimiba
do mercado brasileiro.^{1,2}



ALTA
INTENSIDADE:
63%
de redução de LDL-C⁴

EFICÁCIA
SUPERIOR
à das doses máximas
da monoterapia⁵

SIGNIFICATIVA
REDUÇÃO⁶
dos níveis de LDL-C:
-96 mg/dL

SEGURANÇA E
TOLERABILIDADE:
testado em pacientes
brasileiros^{3,7}

Referências Bibliográficas: 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos: Trezete. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351210929201544/?nomeProduto=trezete>. Acesso em 08 de outubro de 2019. | 2. Revista Kairos. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com/>. Acesso em Março 2020. | 3. VATTIMO ACA, et al. Avaliação de eficácia e segurança da combinação de Rosuvastatina e Ezetimiba comparada à Simvastatina e Ezetimiba em pacientes com alto risco. XXXIX Congresso da Sociedade Brasileira (>)de Cardiologia do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www.socesp2018.com.br/trabalho/resumo/2425>. Acesso em setembro/2019. | 4. BALLANTYNE, CM et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: (-) Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 232: 86-93, 2014. | 5. MACH, F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, p.1-78, 2019. | 6. YANG, Young-June et al. Combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe in patients with high cardiovascular risk. *Clinical therapeutics*, v. 39, n. 1, p. 107-117, 2017. | 7. Clinical study report NCT01420549: Efficacy and Safety of FDC in High Risk Patients With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia (LANCER). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420549>. Acesso em 08 de outubro de 2019.

TREZETE - rosuvastatina cálcica 10 mg + ezetimiba 10 mg | rosuvastatina cálcica 20 mg + ezetimiba 10 mg Comprimidos revestidos - Uso oral - Uso Adulto.

Indicações: Tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não-familiar) ou dislipidemia mista. Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados, diminuição de ApoB, não HDL-C, das razões LDL-C/HDL-C, não HDL-C/HDL-C, ApoB/Apo A-I, C-total/HDL-C e aumento de HDL-C. **Contraindicações:** hipersensibilidade a qualquer dos componentes da medicação; pacientes com

doença hepática ativa; insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), durante a lactação. Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Cuidados e advertências: Deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. Foram relatados efeitos musculoesqueléticos, como mialgia, miopatia, miosite e, raramente, rabdomiólise em pacientes tratados com rosuvastatina isolada. Deve ser imediatamente descontinuado se houver suspeita ou for comprovada a miopatia; ou ainda, temporariamente interrompido em caso de condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predispõe ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (ex.: sépsis; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não controladas). Pode ocorrer aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica. A

coadministração de **TREZETE** e fibratos não é recomendada. **Interações medicamentosas:** Rosuvastatina: coadministração com simprenavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, saquinavir, ciclosporina niacina, genfibrozila, fenofibrato, ácido fenofibrico aumenta a exposição à rosuvastatina; com daptomicina e outros inibidores da HMG-CoA redutase, aumenta frequência de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise; e com acetato de eliscarbazepina, leva à diminuição da exposição à rosuvastatina. Ezetimiba: a coadministração com genfibrozila ou clofibrato leva ao aumento da exposição à ezetimiba e do risco de colestíase. **Reações adversas:** mialgia, nasofaringite, influenza, osteoartrite localizada, tendinite, desconforto oral, elevação de CPK, elevação da ALT, intolerância à glicose, dor nas costas, dor nas extremidades, aumento da proteína C reativa, infecção urinária, cistite, hematuria, cefaleia, diminuição da densidade óssea, pressão alta, angina, sinusite, traqueobronquite, edema periférico, contrações musculares involuntárias, náusea. **Posologia:** dose inicial de 10/10 mg uma vez ao dia; caso não ocorra resposta adequada após 4 semanas, poderá ser aumentada para 20/10mg. Para pacientes com hipercolesterolemia grave ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, a dose inicial pode ser de 20/10 mg. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0573.0719