

## Artigos

3

- Uso de estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares: deve-se ampliar o uso para pessoas de baixo risco?
- Uso de estatinas em idosos

## O que há de novo?

14

- Ivabradina para pacientes com insuficiência cardíaca crônica, classes II, III ou IV
- Pitavastatina para pacientes com dislipidemia

## Segurança de Medicamentos

17

- Pioglitazona e risco de câncer de bexiga
- Risco cardíaco relacionado ao uso de ondansetrona

## Dia-a-dia

21

- Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

## Novas Publicações

24

- Doenças Raras de A a Z

## Expediente:

### Conselho Federal de Farmácia

#### Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)  
Valmir de Santi (Vice-Presidente)  
José Vilmore Silva Lopes Júnior (Secretário-Geral)  
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

#### Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel (AC), José Gildo da Silva (AL), Karla Regina Lopes Elias (AM), José Jeová Freitas Marques (AP), Mário Martinelli Júnior (BA), Lúcia de Fátima Sales Costa (CE), Marília Coelho Cunha (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES), Jaldo de Souza Santos (GO), Mary Jane Limeira de Oliveira (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Edson Chigueru Taki (MT), Ricardo Ferreira Nantes (MS), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Morais Meira (PB), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), José Vilmore Silva Lopes Júnior (PI), Valmir de Santi (PR), Ana Paula de Almeida Queiroz (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Josué Schostack (RS), Lérida Maria dos Santos Vieira (RO), Erlanson Uchôa Lacerda (RR), Paulo Roberto Boff (SC), Marcelo Polacow Bisson (SP), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE), Amilson Álvares (TO)

#### Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

#### Coordenadores:

Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)  
Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

#### Farmacêuticos:

Alessandra Russo de Freitas  
Luana de Castro Oliveira  
Pamela Alejandra Saavedra  
Rogério Hoefler

#### Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

#### Conselho Editorial:

Alessandra Russo de Freitas  
Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino Silva  
Rogério Hoefler  
Rosângela Caetano

#### Editor Chefe:

Rogério Hoefler

#### Editora:

Alessandra Russo de Freitas

#### Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino  
Rosângela Caetano

#### Editores de Revisão:

Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneth Campos Delorto Sessa, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Isabela Heineck, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Luciane Cruz Lopes, Milena Oliveira Bittencourt, Mirian Parente Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teresa Leonardo Alves.

#### FARMACOTERAPÉUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia  
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar  
CEP: 70.093 - 900 - Brasília - DF  
Fone: +55 (61) 3255-6550  
Fax: +55 (61) 3321-0819  
e-mail: cefbrim@cff.org.br  
home page: <http://www.cff.org.br>



## Editorial

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Segundo evidências contemporâneas, as estatinas têm importância bem definida na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, todavia, ainda não há muita clareza sobre os benefícios desses fármacos na prevenção primária. Por isso, publicamos dois artigos relacionados ao tema. O primeiro, escrito por dois médicos da família, Jardel Corrêa de Oliveira e Bruno Andrades, é uma revisão narrativa minuciosa na qual se questiona a ampliação do uso das estatinas para pessoas de baixo risco cardiovascular. O segundo artigo, traduzido do boletim independente *Australian Prescriber*, trata sobre o uso de estatinas em idosos.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma breve análise sobre a ivabradina, antianginoso com ampliação de uso para pacientes com insuficiência cardíaca crônica, e sobre a pitavastatina, mais um hipocolesterolemiantes do grupo das estatinas.

Na seção “Segurança de Medicamentos”, divulgamos dados sobre o risco de câncer de bexiga associado ao uso de pioglitazona e sobre o risco de arritmias cardíacas com o uso de ondansetrona.

Boa leitura!

### SEÇÃO “CARTAS DO LEITOR”:

#### Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para a publicação de cartas dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma carta será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, em cada edição do boletim. Dependendo do tamanho, será publicada apenas parte da correspondência.

Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

As cartas devem ser enviadas para [alessandra@cff.org.br](mailto:alessandra@cff.org.br).

## Artigos

# Uso de estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares: deve-se ampliar o uso para pessoas de baixo risco?

*Jardel Corrêa de Oliveira*

Médico da Família e Comunidade e Coordenador da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SMS de Florianópolis - SC

*Bruno Andrades*

Residente de Medicina da Família e Comunidade da UFSC

### Introdução

O benefício do uso de estatinas na prevenção secundária de doenças cardiovasculares já está bem estabelecido na literatura há mais de dez anos. Este cenário compreende a indicação deste grupo de medicamentos para pessoas que tiveram um evento coronariano, como infarto do miocárdio ou angina, um acidente cerebrovascular ou que apresentem doença arterial periférica.

Por outro lado, a utilização de estatinas na prevenção primária, ou seja, em pessoas que não tenham história prévia das condições citadas anteriormente, mas que estejam sob o risco de desenvolver uma doença cardiovascular, foi assunto de amplo debate na última década, avaliado em uma série de revisões sistemáticas e meta-análises.

Protocolos atuais, como o *Clinical Guideline* 67, do NICE<sup>1</sup>, recomendam iniciar o uso de estatinas na prevenção primária para pessoas de 40 a 74 anos com alto risco, definido como um risco de 20% ou mais de ter um evento cardiovascular nos próximos 10 anos. Para quantificar este risco, sugere o uso de calculadoras ou algoritmos preditores de doença cardiovascular como escore de Framingham, QRISK ou outros. Entre os fatores de risco para doença cardiovascular incluem-se idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão, diabetes, altos níveis de colesterol, obesida-

de, história familiar de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau com menos de 60 anos, doença renal crônica, fibrilação atrial e artrite reumatoide.

Entretanto, meta-análises recentes, incluindo uma revisão Cochrane<sup>2</sup>, sugerem o benefício de estatinas mesmo em pessoas de baixo risco cardiovascular, sem a ocorrência de efeitos adversos significativos. Tais achados podem ampliar a faixa de pessoas que receberão o uso destes medicamentos ao longo da vida e os custos para os sistemas de saúde.

Este artigo tem como objetivo, portanto, avaliar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas e meta-análises sobre o uso de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares. Pretende-se compreender melhor qual o benefício real existente e se pessoas com risco cardiovascular inferior a 20% em 10 anos ou um subgrupo dentre estas pessoas com determinada faixa ou fatores de risco presentes devem ser consideradas para indicação de estatinas.

### Metodologia

Foi realizada uma busca nas bases bibliográficas MEDLINE (via Pubmed) e Embase por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 24 de junho de 2013. Utilizou-se a seguinte estratégia de busca: ("Hydroxy-

methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors” or statin\$) and “primary prevention”. Inicialmente, não foi empregada nenhuma restrição de idioma. Procurou-se por artigos que comparassem estatinas a placebo ou cuidados usuais na prevenção primária de doenças cardiovasculares e que avaliassem os seguintes desfechos: doença coronariana fatal e não fatal (incluindo infarto agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda), acidente vascular cerebral fatal e não fatal, mortalidade cardiovascular, mortalidade geral e efeitos adversos.

Foram identificados 287 artigos após remoção das duplicatas e artigos publicados em mais de um periódico. Destes, 267 foram excluídos por avaliarem outras intervenções (15) outras situações clínicas (127) ou outro tipo de desfecho (9); por serem estudos exclusivamente com mulheres ou com participantes que poderiam apresentar alto risco cardiovascular, como pessoas com diabetes e doença renal crônica (18); por representarem outros tipos de estudo (92) ou serem protocolos de estudos em andamento (4); ou ainda por não terem resumo e texto completo disponível (2). Mais oito estudos foram excluídos por terem sido publicados em idioma diferente de inglês, português e espanhol. Destes, apenas um estudo em francês publicado em 2000 representava uma meta-análise, mas combinou a avaliação de outras intervenções farmacológicas além de estatinas para prevenção primária. Dos outros, dois não possuíam resumo e os demais pareciam se tratar de outros tipos de estudo. Restaram 12 artigos, mas destes, cinco não estavam disponíveis e não se conseguiu

acesso também por meio de contato com pesquisadores da universidade de McMaster no Canadá. Adicionalmente, foram excluídas duas das meta-análises mais antigas por incluírem apenas ensaios clínicos já presentes naquelas de publicação mais recente. Ao final, foram selecionadas cinco meta-análises<sup>2,3,4,5,6</sup>, mais uma<sup>7</sup> incluída posteriormente por ser citada pela revisão Cochrane<sup>2</sup>, totalizando seis estudos avaliados.

## Resultados e discussão

A revisão Cochrane<sup>2</sup>, atualizada em dezembro de 2012, incluiu 18 ensaios clínicos controlados e randomizados, com 56.934 participantes e duração de 1 a 5,3 anos, e demonstrou benefício do uso de estatinas na prevenção primária para mortalidade geral e cardiovascular, doença coronariana fatal e não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e diminuição da necessidade de procedimentos de revascularização (cirurgia ou angioplastia), sem aumento significativo de efeitos adversos (Tabela 1). Houve aumento na incidência de casos de diabetes tipo 2, baseado em dados de 2 ensaios clínicos com aumento de risco absoluto de 0,42% e NND (número necessário para causar dano) de 238. Ou seja, de cada 238 pessoas tratadas com estatinas para prevenção primária, uma desenvolveria diabetes. Entretanto, houve heterogeneidade moderada ( $I^2=45%$ ) entre os estudos e na verdade apenas um dos dois ensaios clínicos mostrou aumento na incidência de diabetes, o qual utilizou rosuvastatina na dose de 20 mg por dia.

**Tabela 1.** Desfechos avaliados na revisão Cochrane<sup>2</sup> sobre uso de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares

Desfecho	ECCR (n)	Pacientes (n)	OR ou RR (IC 95%)	Heterogeneidade
Mortalidade geral	13	48.060	OR 0,86 (0,79-0,94)	$I^2 = 0%$
Doença coronariana fatal e não fatal	14	48.049	RR 0,73 (0,67-0,80)	$I^2 = 10%$
Doença coronariana fatal	10	46.094	RR 0,82 (0,70-0,96)	$I^2 = 0%$
Doença coronariana não fatal	11	40.997	RR 0,67 (0,59-0,76)	$I^2 = 6%$
Doença cardiovascular fatal e não fatal	9	23.805	RR 0,75 (0,7-0,81)	$I^2 = 31%$
Doença cardiovascular fatal	5	34.012	RR 0,83 (0,72-0,96)	$I^2 = 0%$

**Tabela 1.** Continuação

Doença cardiovascular não fatal	2	8.696	RR 0,77 (0,62-0,96)	I <sup>2</sup> = 0%
AVC fatal e não fatal	10	40.295	RR 0,78 (0,68-0,89)	I <sup>2</sup> = 26%
AVC fatal	3	27.238	sem diferença	I <sup>2</sup> = 68%
AVC não fatal	5	28.097	RR 0,69 (0,58-0,83)	I <sup>2</sup> = 0%
Cirurgia de revascularização ou angioplastia	7	42.403	RR 0,62 (0,54-0,72)	I <sup>2</sup> = 0%
Efeitos adversos	12	40.716	sem diferença	I <sup>2</sup> = 39%
Abandono de tratamento por efeitos adversos	9	21.642	sem diferença	I <sup>2</sup> = 80%
Admissão hospitalar por efeitos adversos	2	19.707	sem diferença	I <sup>2</sup> = 89%
Câncer	11	38.739	sem diferença	I <sup>2</sup> = 9%
Mialgia	9	37.938	sem diferença	I <sup>2</sup> = 41%
Rabdomiólise*	6	38.468	sem diferença	I <sup>2</sup> = 0%
.....Incidência de diabetes tipo 2	2	24.407	OR 1,18 (1,01-1,39)	I <sup>2</sup> = 45%
.....AVC hemorrágico	2	25.634	sem diferença	I <sup>2</sup> = 0%
.....Elevação das enzimas hepáticas	10	40.094	sem diferença	I <sup>2</sup> = 54%
.....Disfunção renal	4	27.804	sem diferença	I <sup>2</sup> = 0%
.....Artrite	2	7.586	sem diferença	I <sup>2</sup> = 53%
Adesão ao tratamento	8	41.712	sem diferença	I <sup>2</sup> = 99%

Legenda: ECCR = ensaio clínico controlado randomizado; OR = razão de chances; RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança; AVC = acidente vascular cerebral.

Observação: \*Apenas três eventos em cada grupo (estatinas e placebo ou controle usual).

Apesar dos resultados encontrados, a revisão Cochrane<sup>2</sup> incluiu ensaios clínicos de prevenção primária sem distinção do grau de risco cardiovascular, ou seja, os resultados podem refletir uma média entre pessoas de baixo e alto risco.

Observando as características de base das pessoas que receberam estatinas nos 18 ensaios clínicos desta revisão, procurou-se estimar com base no QRISK<sup>a</sup> a estimativa de risco cardiovascular em 10 anos. Para tanto, calculou-se o risco utilizando a raça branca, que foi a predominante em todos os ensaios, e a média de idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e níveis de colesterol total e HDL descritos nos estudos originais, para ambos os sexos, em dois mo-

mentos distintos. Um primeiro, considerando a inexistência de qualquer fator de risco porventura descrito em uma parcela dos participantes de cada estudo, buscando estimar o menor risco encontrado dentre a média dos homens e mulheres em cada ensaio clínico. Um segundo, incluindo todos os fatores de risco descritos como presentes em uma parcela da amostra do estudo, como tabagismo, hipertensão, diabetes, história familiar de doença cardiovascular prematura e fibrilação atrial, de forma a estimar o pior cenário de fatores de risco possível e calcular o maior risco dentre a média dos homens e mulheres de cada estudo. Como a maioria dos ensaios não descreveu a intensidade do hábito de tabagismo considerou-se a situa-

a O QRISK é um algoritmo para estimativa do risco de doença cardiovascular desenvolvido por médicos e pesquisadores vinculados ao Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, que vem sendo utilizado internacionalmente e se encontra disponível no endereço <http://www.qrisk.org/>.

ção que representaria maior risco para obter a estimativa, que corresponde ao consumo de 20 ou mais cigarros por dia. Não foi possível realizar os cálculos para um ensaio que incluiu 626 mulheres, pois ele não relatou informações suficientes. Portanto, não foi possível determinar adequadamente a presença igual de fatores de risco entre o grupo de tratamento com estatina e o grupo de controle, o que pode ter influenciado os resultados deste ensaio em particular incluído na revisão.

Outro ensaio que incluiu 3.982 participantes na avaliação de prevenção primária demonstrou as características de linha de base entre os participantes que tinham ou não doença cardiovascular prévia nas diversas publicações derivadas de seu grupo de pesquisa. De qualquer forma, este ensaio foi excluído de outra meta-análise<sup>3</sup> por incluir pessoas com diabetes e alto risco cardiovascular. Para os demais ensaios incluídos na revisão Cochrane, a estimativa de risco cardiovascular em 10 anos para os homens variou de cerca de 5% a 51% e nas mulheres de 3% a 52%. Fica evidente a ampla variação no possível risco de base existente entre os participantes dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

Como citado anteriormente, os protocolos atuais de manejo do risco cardiovascular e dislipidemia (colesterol elevado) sugerem o emprego de estatina apenas para aqueles com risco de 20% ou mais em 10 anos. Embora a revisão da Cochrane conclua pela existência de benefício do uso das estatinas na prevenção primária, não se consegue traduzir tais achados para o cenário da prática clínica, na medida em que não se tem clareza do benefício existente entre aqueles com risco menor do que 20%. Tal limitação deriva das características dos ensaios clínicos originais.

Na tentativa de elucidar esta questão, os autores da revisão Cochrane fizeram contato com os de outra meta-análise recente<sup>7</sup> que utilizaram dados individuais de participantes de ensaios clínicos de prevenção primária e conseguiram estratificar os benefícios de acordo com a estimativa de risco cardiovascular, dividindo os resultados em cinco grupos (<5%, ≥5% e <10%, ≥10% e <20%, ≥20% e

<30%, ≥30%). Tal meta-análise<sup>7</sup> demonstrou benefícios nos três grupos com risco <20%, embora inferiores aos dos grupos de maior risco em termos absolutos. A redução de risco absoluto para ocorrência de eventos cardiovasculares e morte cardíaca foi crescente do grupo de menor para o de maior risco. Embora os resultados desta meta-análise<sup>7</sup> corroborem os da Cochrane e apontem para benefício mesmo para pessoas com risco muito baixo (<5%), cabe ressaltar que a estimativa de risco foi obtida para cinco anos e não 10, como usualmente é feito na prática clínica. Além disto, os autores atribuíram dados para idade, sexo, tratamento de hipertensão, níveis de lípidios e de pressão arterial, quando estes estavam ausentes, para obter esta estimativa. Eles também basearam os cálculos para obter o risco relativo na redução de 1 mmol/L nos níveis de LDL. Porém, meta-análises prévias<sup>3,4,5</sup> falharam ao tentar estabelecer uma relação causal entre a redução dos níveis de LDL e os benefícios na redução da mortalidade geral ou cardiovascular. Outra limitação é que eles apresentaram de forma combinada resultados de ensaios clínicos que compararam estatinas com placebo ou cuidados usuais e tratamento mais e menos intensivo com estatinas, agrupando-os da seguinte forma: estatinas + tratamento mais intensivo com estatinas *versus* placebo + tratamento menos intensivo com estatinas. Para algumas análises de desfecho incluíram dados de pessoas com doença cardiovascular prévia. No grupo com risco ≥10% e <20%, por exemplo, 43% dos participantes tinham doença coronariana prévia e 22% doença cerebrovascular, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. Eles fizeram análise separada dos indivíduos com e sem doença cardiovascular prévia para mortalidade por qualquer doença vascular, mortalidade por doença não vascular e eventos cardiovasculares. Este último é considerado um desfecho composto, na medida em que agregou dados de infarto do miocárdio fatal e não fatal, acidente vascular cerebral e revascularização coronariana. Este tipo de desfecho é útil para análise de eventos pouco frequentes como forma de aumentar o poder estatístico, o que não se aplica para

desfechos cardiovasculares, visto que constituem uma das principais causas de morbimortalidade no mundo todo. Neste caso, ele pode conduzir a um falso resultado ao incluir dados de revascularização coronariana, pois as mesmas pessoas que tiveram que se submeter a este tipo de procedimento são aquelas que possivelmente tiveram um infarto não fatal. Isto aumenta a incidência dos eventos cardiovasculares, na medida em que registra um mesmo evento duas vezes (pelo infarto e pela revascularização realizada como tratamento deste). Como se espera que as estatinas reduzam a ocorrência de infarto, como demonstrado em estudos prévios<sup>4,6</sup>, isto tende a aumentar mais o número de eventos no grupo controle do que no das estatinas, supervalorizando o efeito destas. Outra meta-análise<sup>4</sup>, de Tonelli e colaboradores, avaliou desfechos cardiovasculares na prevenção primária de pessoas de baixo risco, definidas pelos autores como aquelas com risco menor do que 20% em 10 anos. Para tanto, utilizou duas escalas para ava-

liação de risco a partir das características de base dos participantes dos estudos primários. A meta-análise incluiu 29 ensaios clínicos, com 80.711 participantes. Em uma das escalas, 19 destes estudos apresentaram participantes com risco maior ou igual a 20%, mas na outra, todos tiveram risco inferior a 20%. Em alguns dos ensaios, uma parcela dos participantes tinha doença cardiovascular prévia, o que caracteriza prevenção secundária; em outros, a duração de seguimento foi inferior a um ano, e outros eram estudos de indivíduos com comorbidades que aumentam o risco cardiovascular, como fibrilação atrial e doença renal crônica. Mesmo assim, os benefícios obtidos foram inferiores àqueles encontrados na revisão Cochrane<sup>2</sup>, como demonstrado por meio da redução do risco absoluto e do número necessário para tratar (NNT), que representa o número de pessoas que devem receber o tratamento, comparado ao controle (neste caso placebo ou cuidados usuais) para que uma tenha benefício (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação da redução do risco absoluto e do número necessário para tratar (NNT) entre revisão Cochrane<sup>2</sup> e meta-análise de Tonelli e colaboradores<sup>4</sup>

Desfecho	Cochrane		Tonelli	
	Redução do risco absoluto	NNT	Redução do risco absoluto	NNT
Mortalidade geral	0,76%	132	0,42%	239
Doença coronariana fatal e não fatal	1,28%	78	0,46%	216
Doença coronariana fatal	0,24%	417	Sem diferença estatística entre estatinas e placebo	
Doença coronariana não fatal	0,96%	104	0,66%	153
AVC fatal e não fatal	0,51%	196	0,34%	291
AVC não fatal	0,64%	156	0,3%	335
Cirurgia de revascularização ou angioplastia	0,82%	122	0,77%	131

Legenda: NNT - número necessário para tratar

Das demais meta-análises selecionadas, uma avaliou apenas a mortalidade geral<sup>5</sup>. Esta incluiu ensaios que analisaram exclusivamente prevenção primária e outros que tinham uma parcela de participantes com doença cardiovascular prévia, mas em que foi possível excluir estas pessoas com prevenção secundária por meio de contato com os autores do estudo primário. Não houve benefício na mortalidade geral (RR 0,91, IC 95% 0,83-1,01,

I<sup>2</sup> 23%). Outra<sup>3</sup> encontrou resultados de benefício para os desfechos avaliados por estudos mais recentes, como o da Cochrane e o de Tonelli e colaboradores, mas não na redução de acidente vascular cerebral. Por fim, a meta-análise mais antiga entre as selecionadas<sup>6</sup> também não encontrou diferença na mortalidade geral, mas incluiu uma quantidade menor de ensaios clínicos, todos já presentes nos estudos mais recentes<sup>2-5</sup>.

## Conclusão

Embora as meta-análises sugiram benefício de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares independente da estimativa de risco individual, limitações metodológicas, em geral decorrentes das características dos ensaios clínicos primários, ainda não permitem definir claramente se o seu uso deve ser ampliado além do que se recomenda atualmente nos protocolos, que é para pessoas com alto risco, ou seja, risco de doença cardiovascular de 20% ou mais em 10 anos.

Mesmo que se considere a indicação de estatinas em pessoas de baixo risco cardiovascular, estudos de custo-efetividade seriam necessários para definir se a pequena redução do risco absoluto encontrada nas meta-análises justificaria os custos com este medicamento, incluindo a comparação das estatinas com outras medidas de prevenção como orientações nutricionais e programas de atividade física.

Há que se levar em conta, ainda, a decisão individual, dentro da perspectiva de uma abordagem centrada na pessoa, visto que a opção por uma estatina implicaria no uso de um medicamento pela vida toda. Neste sentido, a duração de seguimento dos ensaios clínicos foi de até 5,3 anos. Portanto, por mais que alguns autores considerem a possibilidade de um benefício maior das estatinas com uso no longo prazo, também há que se cogitar a ocorrência de efeitos adversos raros e graves que possam aparecer com maior tempo de uso.

## Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. March 2010.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22):1769-1781.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(16):E1189-E1202.
5. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65229 participants *Arch Intern Med*. 2010; 170(12):1024-1031.
6. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med* 2006; 166(21):2307-2313.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al.. The effect 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* 2012; 380(9841):581-590.

## Uso de estatinas em idosos

Texto traduzido e reproduzido com permissão da *Australian Prescriber*.

Hilmer S, Gnjidic D. *Statins in older adults. Aust Prescr* 2013; 36:79-82.

Traduzido por: Rogério Hoefler

Versão original, em Inglês, disponível em:

<http://www.australianprescriber.com/magazine/36/3/article/1406.pdf>

*Sarah Hilmer*

Especialista do Departamento de Farmacologia Clínica e Cuidados aos Idosos do *Royal North Shore Hospital* e professora associada da *Sydney Medical School*, Universidade de Sydney, Austrália.

*Danijela Gnjidic*

Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Sydney e pesquisadora bolsista do Departamento de Farmacologia Clínica e Cuidados aos Idosos do *Royal North Shore Hospital*, da *Sydney Medical School*, da Faculdade de Farmácia e do Centro para Educação e Pesquisa sobre Envelhecimento - *Concord Hospital*, Sydney, Austrália.

### Resumo

- O uso de estatinas é elevado em pessoas com mais de 65 anos de idade.
- Uma meta-análise elaborada a partir dos dados de pacientes idosos incluídos em ensaios clínicos controlados destes medicamentos encontrou boa evidência de que as estatinas reduzem eventos cardiovasculares e mortalidade em pessoas com doença cardíaca isquêmica preexistente.
- Em idosos, a exposição a estatinas mais potentes ou em doses elevadas não aumenta sua efetividade, mas aumenta o risco de efeitos adversos, tais como miopatia e comprometimento cognitivo.
- O aumento da idade é um fator de risco para eventos adversos com as estatinas. Pacientes idosos podem ser menos tolerantes a estes efeitos.
- Pacientes idosos são mais susceptíveis a comorbidades, portanto usam mais medicamentos concomitantes do que as populações estudadas nos ensaios clínicos das estatinas. Por conseguinte, aplicar a evidência relativa às estatinas a indivíduos idosos requer frequente revisão e consideração dos objetivos terapêuticos e potenciais benefícios e riscos.

### Introdução

As estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase) são os redutores de colesterol mais empregados na clínica. Elas são usadas por mais de 40% dos australianos com idade acima de 65 anos<sup>1</sup>. Embora a prevalência de seu uso aumente com a idade, o equilíbrio entre a evidência de seus benefícios e do risco de efeitos adversos, tais como miopatia ou comprometimento da cognição, pode variar. Em pessoas extremamente idosas, preservar a funcionalidade e evitar fragilidade e dano no curto prazo podem ser mais importantes do que objetivos de longo prazo, tais como prevenir eventos cardiovasculares futuros ou mesmo aumentar o tempo de vida.

### Eficácia das estatinas

Pessoas idosas têm risco aumentado de doença cardiovascular. Contudo, estudos epidemiológicos sugerem que o risco relativo para doença coronariana [doença cardíaca isquêmica] associada com colesterol elevado reduz com a idade<sup>2</sup>. Além disso, em indivíduos com idade avançada, há uma relação inversa entre colesterol elevado e o risco de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>3</sup> e existem dados conflitantes sobre a relação entre colesterol elevado e mortalidade não cardiovascular.

## Eventos cardiovasculares

As estatinas são mais benéficas para prevenir eventos cardiovasculares em pacientes que já tenham doença coronariana. Uma meta-análise de pacientes com doença pre-existente (65 a 82 anos de idade) encontrou que a mortalidade por qualquer causa, em cinco anos, foi significativamente mais baixa com estatinas do que com placebo (15,6% *versus* 18,7%)<sup>4</sup>. Isto equivale a um número necessário para tratar (NNT) de 28 em cinco anos para salvar uma vida. Aproximadamente 25% dos pacientes nos estudos eram mulheres. Pacientes idosos fragilizados podem ter sido excluídos em razão da presença de comorbidade ou disfunção orgânica.

O papel das estatinas na prevenção primária de doença cardiovascular em pacientes idosos não é claro. Seus efeitos parecem aumentar em cinco anos, com apenas benefícios mínimos sobre o placebo sendo observados no primeiro ano<sup>5</sup>. Portanto, é importante considerar a provável expectativa de vida do paciente antes de decidir pela introdução ou continuidade do uso de uma estatina.

Estudos de prevenção secundária em pacientes com doença vascular cerebral sugerem que as estatinas estão associadas a uma redução na recorrência de AVC isquêmico, mas a um aumento em AVC hemorrágico<sup>5</sup>.

## Outros desfechos clínicos

Há dados muito limitados avaliando o impacto das estatinas sobre outros desfechos tais como fragilidade, funcionalidade física e cognitiva, e hospitalização. Dados epidemiológicos sugerem que as estatinas não estão associadas a aumento no risco de desenvolvimento de fragilidade<sup>6</sup>. Esta fragilidade é uma condição de aumentada vulnerabilidade para agentes externos geradores de estresse e um fator de risco independente para desfechos clínicos adversos. Sintomas e sinais de fragilidade incluem queixa de fadiga, perda de peso não intencional e pouca força no punho. Recentemente, investigamos a relação entre o uso de estatinas e hospitalização e mortalidade, de acordo com o nível de fragilidade, em homens a partir de 70 anos de idade, residentes em domicílio. Não

houve associação entre o uso de estatina e hospitalização ou morte em homens idosos. As estatinas não pareceram melhorar mortalidade ou retardar hospitalizações<sup>7</sup>.

Estudos observacionais apresentaram resultados conflitantes sobre a associação entre o uso de estatinas e massa muscular, força e funcionalidade. Os resultados de ensaios clínicos controlados a respeito dos efeitos das estatinas sobre a cognição também são conflitantes<sup>8</sup>. Em pacientes com demência, as estatinas não afetam significativamente o declínio cognitivo, a funcionalidade global, comportamento ou atividades da vida diária<sup>9</sup>. Um estudo piloto recente de retirada de estatina mostrou que a redução de estatina está associada com melhoras na função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. Além disso, nova exposição à estatina foi associada com um declínio na função cognitiva<sup>10</sup>.

## Dose de estatina

Meta-análises sugerem que 80% do efeito redutor de lipídios das estatinas ocorrem com a metade de sua dose máxima<sup>11</sup>. Em pacientes idosos, a eficácia das estatinas para prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio e morte parece ser um efeito de classe, sem diferença observada entre as estatinas de alta ou baixa potência<sup>12</sup>. Marcadores substitutos, como o colesterol LDL, devem ser interpretados com cuidado em pacientes idosos. Dados epidemiológicos indicam que a redução do colesterol LDL apresenta menor impacto sobre o risco relativo de doença cardíaca isquêmica com o aumento da idade<sup>11</sup>.

## Efeitos adversos das estatinas

Os efeitos adversos parecem variar entre os tipos e doses de estatinas empregados. O risco de eventos comuns, como miopatia e elevações de enzimas hepáticas, aumenta com a potência da estatina e com a exposição. O grau de exposição à estatina (área sob a curva concentração-tempo) depende da dose, interações farmacológicas e fatores de cada paciente, incluindo polimorfismos genéticos. Com o envelhecimento, há uma

diminuição na superfície corporal, particularmente na massa muscular, e nas funções hepática e renal; dessa forma, a mesma dose resultará em maior grau de exposição com o aumento da idade.

### Sintomas musculares

Os efeitos adversos mais comuns que limitam o tratamento com estatinas são os sintomas musculares. Estes incluem mialgia,

miosite e rabdomiólise (Quadro 1). Os riscos de sintomas musculares estão relacionados à dose da estatina.

O risco de dano muscular com estatinas aumenta com idade acima de 70 anos e com fatores associados à idade, tais como o uso de múltiplos medicamentos, comorbidade e sarcopenia (baixa funcionalidade e baixa massa muscular esquelética) (Quadro 2).

**Quadro 1** - Sintomas musculares associados com as estatinas

Condição	Apresentação clínica	Prevalência
Mialgia	Dor musculoesquelética sem aumento da creatinoquinase (CK)	5% a 10% dos pacientes em ensaios clínicos
Miosite	Sintomas musculares com CK elevada	0,1% a 0,2% dos pacientes em ensaios clínicos
Rabdomiólise	Sintomas musculares graves com CK mais de 10 vezes acima do limite superior considerado normal, complicados por mioglobulinúria e comprometimento da função renal.	rara

**Quadro 2** - Fatores associados à idade que aumentam o risco de rabdomiólise com estatinas

Fator de risco	Mecanismo	Associação com indivíduos idosos
Medicamentos concomitantes	Interações farmacocinéticas medicamento-medicamento aumentam a exposição às estatinas (variam entre estatinas). Interações farmacodinâmicas com outros medicamentos que causam miopatia.	Prevalência aumentada de polifarmácia.
Comorbidades <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção renal e hepática</li> <li>Hipotireoidismo</li> <li>Doença grave intercorrente</li> </ul>	Aumento da exposição às estatinas Também causa miopatia Metabolismo comprometido resulta em aumento da exposição a estatinas e também pode causar miopatia	Diminuição das funções renal e hepática em idosos Prevalência aumentada e difícil diagnóstico clínico em idosos Prevalência aumentada em idosos
Baixa massa corporal	Aumento da exposição a estatinas e massa muscular mais baixa	Redução de peso, particularmente massa muscular, em pacientes idosos e debilitados

Adaptado de: Statins, macrolides and rhabdomyolysis. Medicines Safety Update No 5. Therapeutic Goods Administration; 2010 Oct.

Provavelmente, a miopatia associada à estatina é o efeito com maior impacto em pessoas idosas, já que possuem reserva musculoesquelética limitada, em relação às pessoas mais jovens, as quais geralmente têm mais massa muscular, força e melhor mobilidade.

### Elevações nas enzimas hepáticas

Elevações das transaminases hepáticas ocorrem em 0,5% a 2% dos pacientes tratados com estatinas e dependem das doses empregadas. Sua significância clínica é incerta e a progressão para insuficiência hepática é muito rara. As transaminases podem normalizar se a dose da estatina for redu-

zida e a elevação nem sempre ocorre se o paciente for reexposto à estatina<sup>13</sup>. O efeito do envelhecimento no risco de lesão hepática associado a estatinas não é conhecido. Em idosos, o risco de lesão hepática parece ser maior com certos medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e menor para outros, como o paracetamol. A lesão hepática induzida por medicamentos é comumente definida como moderada (aumento nas enzimas hepáticas em mais de 2,5 vezes em relação ao limite superior do normal) e grave (aumento de cinco vezes em relação ao limite superior do normal), mas estes limiares podem ser mais baixos em

pessoas idosas em razão da diminuição de 30% na massa hepática.

### Outros efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns observados com o uso de estatinas são os gastrintestinais, como dor abdominal, constipação e náusea. Um evento adverso raro, porém sério, é a neuropatia periférica reversível.

Risco aumentado de diabetes com o uso de estatinas foi recentemente relatado. Diabetes também é mais comum em pacientes mais idosos e naqueles que usam estatinas mais potentes e em doses elevadas<sup>14</sup>.

Estudos relataram comprometimento cognitivo reversível com o uso de estatinas, em pacientes com cognição previamente intacta e naqueles com comprometimento cognitivo preexistente<sup>15-17</sup>. Isto levou a *Food and Drug Administration* - FDA a alterar as informações para a prescrição de estatinas<sup>a</sup> e foi discutido pela *Australian Therapeutic Goods Administration*<sup>b</sup>.

Um ensaio clínico controlado recente, em pacientes mais jovens, sugeriu que, comparado a placebo, aqueles que receberam prescrição de estatinas foram mais propensos a relatar perda de energia e piora da fadiga ao exercício, depois de seis meses de tratamento<sup>18</sup>. Este efeito pode ter considerável impacto sobre pacientes mais idosos com menor reserva funcional.

### Interações farmacológicas

A gemfibrozila é o fármaco mais frequentemente associado com miopatia induzida por estatina. Quando empregada em associação, a gemfibrozila inibe a captação hepática da estatina (por meio do ânion orgânico transportador polipeptídico 1B1) e sua biotransformação por glicuronidases. Há um menor aumento no risco de miopatia com a coadministração de outros fibratos e estatinas porque não ocorre esta interação farmacocinética. A biotransformação da atorvastatina e da simvastatina é inibida pelos inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo: antibacterianos macrolídeos e amiodarona),

aumentando o risco de efeitos adversos (ver Drug interactions: Fatal rhabdomyolysis following voriconazole and simvastatin, *Aust Prescr* 2012;35:88-9, disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/3/88/9>).

### Quando interromper o tratamento?

Quando os profissionais da saúde e pacientes concordarem que o tratamento não oferece benefício clínico ou quando os riscos forem maiores que qualquer potencial benefício, o tratamento deve ser interrompido. A interrupção do uso ou o cancelamento da prescrição de estatinas deveriam ser considerados quando:

- Os potenciais benefícios não forem mais relevantes clinicamente. Em pacientes com comprometimentos físico ou cognitivo importantes, ou naqueles em final de vida, a terapêutica frequentemente deve mudar de preventiva para paliativa; nesses casos, reduzir o risco de eventos vasculares ou mortalidade pode não ser relevante.
- Os pacientes apresentarem graves efeitos adversos como miosite, rabdomiólise ou insuficiência hepática grave.
- Os pacientes apresentarem sintomas ou sinais compatíveis com efeitos adversos sob um padrão temporal consistente com exposição à estatina, como mialgia, elevação moderada ou grave de enzimas hepáticas, comprometimento cognitivo ou fadiga.
- Os pacientes necessitarem de medicamentos que interajam com estatinas (aumentando o risco de toxicidade).

As melhores oportunidades para se discutir a interrupção da estatina incluem avaliações de saúde criteriosas por clínicos gerais ou especialistas, avaliação na admissão ou alta hospitalar, ou na admissão em instituição de longa permanência para idosos, e após revisões da farmacoterapia por farmacêuticos habilitados.

a [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm293623.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm293623.htm) [cited 2013 May 3]

b [www.tga.gov.au/safety/alerts-medicines-statins-120302.htm](http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicines-statins-120302.htm) [cited 2013 May 3]

## Conclusão

Há evidências que apoiam o uso de estatinas para prevenção secundária de doença cardíaca isquêmica em adultos idosos. Contudo, este grupo etário apresenta risco aumentado de eventos adversos às estatinas, particularmente miopatia. O efeito desses fármacos sobre a fragilidade, incapacidade e hospitalização não está bem estabelecido. Provavelmente, as estatinas reduzem o risco desses desfechos por prevenir eventos vasculares, mas aumentam o risco por causarem miopatia.

São necessários ensaios clínicos controlados em pessoas idosas (fragilizadas e sadias), com desfechos clinicamente relevantes, para orientar a terapia nessa ampla e crescente população de pacientes. O manejo de adultos idosos é apoiado pela extrapolação da evidência disponível e frequentemente necessária de reavaliação da condição fisiológica, patológica, da funcionalidade e das prioridades dos pacientes que mudam com o tempo.

*Conflito de interesse: nenhum declarado.*

*Créditos: Danijela Gnjidic é mantida pelo National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship.*

## Referências

1. Morgan TK, Williamson M, Pirotta M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012;196:50-3.
2. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065-73.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
4. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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;366:1267-78.
6. Lacroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:369-75.
7. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open* 2013;3:e002333.
8. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003160.
9. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007514.
10. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:296-302.
11. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
12. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005;172:1187-94.
13. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
15. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:800-11.
16. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1663-7.
17. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871-80.
18. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1180-2.

## Leitura complementar:

Smith J. Appropriate primary prevention of cardiovascular disease: does this mean more or less statin use? *Aust Prescr* 2011;34:169-72. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/article/1231.pdf>

## O que há de novo?

## Ivabradina para pacientes com insuficiência cardíaca crônica, classes II, III ou IV

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que ocorre em pacientes que, em razão de alguma anormalidade herdada ou adquirida na estrutura e/ou função cardíacas, desenvolvem sintomas (dispneia e fadiga) e sinais clínicos (edema, estertores) que levam a hospitalizações frequentes, redução na qualidade e expectativa de vida<sup>1</sup>.

No Brasil, em 2012, foram registradas 243.979 internações por IC no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), representando mais de 20% das internações por doenças do aparelho circulatório. No mesmo ano, foram registrados 23.088 óbitos por IC<sup>2</sup>. Os pacientes com IC são atualmente classificados em dois grupos: (1) com fração de ejeção (FE) diminuída ( $FE \leq 40 - 50\%$ ), denominada insuficiência sistólica; ou (2) com FE preservada ( $FE \geq 40 - 50\%$ ), denominada insuficiência diastólica. Cerca da metade dos pacientes que evoluem com IC apresentam FE normal ou preservada<sup>1</sup>.

O tratamento farmacológico tem como objetivos reduzir os sintomas e a morbidade associados à insuficiência cardíaca crônica. Busca-se melhorar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, reduzindo também as hospitalizações e a mortalidade por qualquer causa ou associada à IC<sup>3</sup>.

Ivabradina (Procoralan<sup>®</sup>, Servier) é um redutor da frequência cardíaca (FC) que inibe de modo seletivo e específico o marcapasso cardíaco *If*, responsável pelo controle da despolarização diastólica espontânea no nodo sinusal que regula a FC<sup>4</sup>.

Atualmente, a ivabradina está aprovada no Brasil apenas para o tratamento de *angina pectoris*<sup>5</sup>. Na Europa, também é empregada no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, classes II, III ou IV, classificação usada pela *New York Heart Association*

(NYHA), disfunção sistólica, ritmo sinusal e  $FC \geq 75$  batimentos por minuto (bpm), em combinação com terapia padrão, incluindo betabloqueador. Ainda é empregada quando o betabloqueador não é tolerado<sup>4</sup>.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>6</sup>, a ivabradina tem classe de recomendação IIa e nível de evidência A para o tratamento de pacientes em ritmo sinusal com  $FC > 70$  bpm e classe funcional II, III ou IV, com disfunção sistólica, em uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina (ou bloqueador dos receptores de angiotensina II) + betabloqueador em doses máximas toleradas.

A eficácia da ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica foi avaliada em comparação a placebo (ambos adicionados ao tratamento padrão) em um ensaio clínico denominado SHIFT<sup>3</sup>. Neste estudo multicêntrico ( $n = 6505$  pacientes, recrutados em 677 centros de 37 países), duplo-cego, com grupos paralelos, foram incluídos pacientes com IC moderada a grave, com disfunção sistólica ventricular esquerda, que já recebiam tratamento para a doença. Os resultados obtidos após duas semanas mostraram que a ivabradina, associada ao tratamento padrão, reduziu o desfecho principal combinado (mortalidade cardiovascular + hospitalizações por agravamento da IC) em comparação ao placebo [24% versus 29%, respectivamente - Hazard Ratio 0,82 (IC 95%: 0,75-0,90;  $p < 0,0001$ ) em pacientes com IC classes II, III ou IV, com fração de ejeção reduzida, em ritmo sinusal e com  $FC \geq 70$  bpm. O resultado para o desfecho principal deveu-se à redução das hospitalizações por agravamento da IC (ivabradina=16% versus placebo=21%). A ivabradi-

na não apresentou qualquer efeito sobre a mortalidade geral [ivabradina=16% *versus* placebo=17%; HR 0,90 (IC 95%: 0,80-1,02);  $p=0,092$ ]; nem sobre a mortalidade cardiovascular [ivabradina=14% *versus* placebo=15%; HR 0,91 (IC 95%: 0,80-1,03);  $p=0,128$ ], todavia reduziu a mortalidade relacionada à IC [ivabradina=3% *versus* placebo=5%; HR 0,74 (IC 95%: 0,58-0,94),  $p=0,014$ ]. No subgrupo de pacientes que receberam ao menos a metade da dose recomendada de ivabradina, a redução do desfecho principal combinado não foi significativa [HR 0,90 (IC 95%: 0,77-1,04);  $p=0,155$ ]<sup>3</sup>.

Os principais efeitos adversos da ivabradina são bradicardia, problemas visuais e fibrilação auricular<sup>3</sup>.

Portanto, até o momento, o uso da ivabradina demonstra benefício clínico de pequena magnitude para pacientes seletos entre aqueles com IC. Estudos posteriores são necessários para definir se a ivabradina oferece algum benefício para desfechos de maior relevância clínica, como redução de mortalidade.

## Referências

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>, acesso em 26.06.2013.
3. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Informes de Evaluación de Medicamentos. Ivabradina (insuficiencia cardiaca crónica). INFORME (5) 2013. [citado em 05.07.2013] Disponível em: [http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME\\_IEM2013\\_ivabradina.pdf](http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME_IEM2013_ivabradina.pdf), acesso em 05.07.2013.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ivabradine for treating chronic heart failure. Issued: November 2012. NICE technology appraisal guidance 267. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13970/61620/61620.pdf>, acesso em 05.07.2013
5. Servier. Bula do medicamento Procoralan®. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B34312-1-0%5D.PDF>, acesso em 05.07.2013.
6. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol 2012; 98(supl. 1):1-33. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20IC%20Cr%C3%B4nica.pdf>

## Pitavastatina para pacientes com dislipidemia

As estatinas são fármacos efetivos e considerados como primeira escolha no tratamento de pacientes com dislipidemia<sup>1,2</sup> quando as medidas não farmacológicas forem insuficientes<sup>2</sup>.

Emprega-se tratamento farmacológico com hipolipemiantes a todos os pacientes em prevenção secundária, com o objetivo de alcançar colesterol LDL < 100 mg/dl ou reduções de 30% do valor inicial. Em prevenção primária, as evidências sobre os benefícios do tratamento hipolipemiantes são inconsistentes, impossibilitando o

estabelecimento de valores alvo para o colesterol LDL. Nessa população, as principais intervenções são as medidas não farmacológicas (mantidas por pelo menos seis meses)<sup>2</sup>.

Sinvastatina é a estatina de primeira escolha, com efetividade estabelecida na prevenção de eventos cardiovasculares e melhor relação de custo-efetividade<sup>2</sup>.

Como tratamento alternativo às estatinas (em caso de intolerância ou risco de interações), ou como complemento às mesmas, há outros hipolipemiantes, como os

fibratos, as resinas de troca iônica, ácido nicotínico e ezetimiba<sup>2</sup>.

Pitavastatina (Livalo®, Eli Lilly) é mais uma estatina lançada no mercado internacional. Nos ensaios clínicos que avaliaram a pitavastatina<sup>2,3</sup>, esta reduziu o colesterol total, especialmente as frações LDL, sob doses equipotentes, de forma equiparável às outras estatinas. Porém, não foi demonstrada superioridade da nova estatina; por outro lado, ainda não se dispõe de evidências sobre desfechos de maior relevância clínica para a pitavastatina, como morbidade e mortalidade cardiovascular, diferente do que ocorre com outras estatinas já disponíveis<sup>2,3</sup>.

Uma meta-análise<sup>1</sup> (n = 1529) avaliou os efeitos da pitavastatina sobre os perfis lipídicos em pacientes com dislipidemia, comparativamente à atorvastatina. A pitavastatina foi tão eficaz quanto a atorvastatina em reduzir o colesterol total, LDL e triglicérides, e foi marginalmente superior no aumento do colesterol HDL. Entre as principais limitações desta meta-análise, citam-se: (i) a maioria dos estudos incluídos eram abertos; (ii) as populações dos estudos eram pequenas; (iii) a curta duração dos estudos (6 a 12 semanas); e, (iv) somente foram incluídos estudos publicados em inglês, embora a pitavastatina tenha sido desenvolvida e estudada primeiramente no Japão.

Um aspecto importante a ser considerado é que o maior benefício obtido com as estatinas é observado em prevenção secundária

em pacientes com maior risco cardiovascular, população majoritariamente excluída dos ensaios clínicos realizados com a pitavastatina<sup>2</sup>.

O perfil de segurança da pitavastatina é similar ao de outras estatinas. As reações adversas associadas ao seu uso são semelhantes às descritas com as demais estatinas, sendo em sua maioria dose-dependentes. Além disso, a pitavastatina está associada a interações clinicamente relevantes com ciclosporina, eritromicina, rifampicina, varfarina e fibratos<sup>2</sup>.

Portanto, o uso de pitavastatina deveria ser reservado aos pacientes intolerantes a outras estatinas já estabelecidas, como sinvastatina e atorvastatina, entre outras, ou que não obtenham resultado satisfatório com as mesmas.

## Referências

1. Poolsup N, Suksomboon N, Wongyaowarat K, Rungkanchananon B, Niyomrat P, Kongsuwan S. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(2): 166-172.
2. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Informes de Evaluación de Medicamentos. Pitavastatina. INFORME (1) 2012. Disponível em: [http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME\\_INT2012\\_Pitavastatina.pdf](http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME_INT2012_Pitavastatina.pdf), acesso em 05.07.2013
3. Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea. Pitavastatin (Alipzal®, Livazo®) in dyslipidemia: The eighth statin but no results on morbidity and mortality. Drug Assessment Report 01/2012.

## Segurança de Medicamentos

### Pioglitazona e risco de câncer de bexiga

Novas evidências, provenientes de estudo caso-controle, sugerem associação entre pioglitazona e aumento do risco de câncer de bexiga em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2<sup>1</sup>.

Pioglitazona é antidiabético oral, da classe das tiazolidinedionas. É comercializada no Brasil sob o nome de marca Actos® (Abbott) e empregada no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

De acordo com resultados obtidos em um estudo de caso-controle aninhado<sup>1</sup>, a pioglitazona duplicou o risco de câncer de bexiga em pacientes tratados por 2 anos ou mais<sup>1</sup>.

Em agosto de 2011, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos EUA<sup>2</sup>, já alertava sobre este risco, e requereu alteração da bula de pioglitazona. Na nova bula, foi recomendada cautela quanto ao início do tratamento em pacientes com câncer de bexiga ativo ou com história de câncer de bexiga. A *European Medicines Agency* (EMA), agência regulatória europeia, publicou alertas similares<sup>3</sup>.

Em 12 de setembro de 2011, a Abbott dirigiu carta aos profissionais da saúde brasileiros, na qual informava sobre atualização de informações no item *precauções e advertências*, na bula de Actos®. Essa atualização fez referência aos resultados preliminares dos estudos epidemiológicos sobre a incidência de câncer de bexiga em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, tratados com este medicamento. Segundo a mesma carta, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) havia sido oficialmente notificada sobre a inclusão dos alertas, no dia 29 de agosto de 2011<sup>4,5</sup>.

Na bula brasileira<sup>6</sup> do medicamento Actos® consta, no item *precauções e advertências*: “Resultados interinos de estudo de coorte observacional (5 anos) sugerem que a ad-

ministração de ACTOS® por um período superior a 12 meses elevou o risco relativo de desenvolvimento de câncer de bexiga em qualquer ano, em 40%, resultando em um aumento absoluto de 3 casos em 10.000 (de aproximadamente 7 em 10.000 sem ACTOS® a aproximadamente 10 em 10.000 com ACTOS®). Os dados são insuficientes para determinar se pioglitazona pode ser considerada um promotor de tumores, no caso, de bexiga. Consequentemente, ACTOS® não deve ser usado em pacientes com câncer de bexiga ativo e os benefícios do controle glicêmico *versus* riscos não conhecidos da recorrência de câncer com uso de ACTOS® devem ser considerados em pacientes com histórico de câncer de bexiga.”

No site do fabricante Abbott<sup>7</sup> consta a informação:

“Câncer de bexiga: pode haver um aumento na chance de desenvolver câncer de bexiga ao usar ACTOS®. Você não deve usar ACTOS® se estiver em tratamento para câncer de bexiga. Informe seu médico imediatamente se você apresentar qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas de câncer de bexiga: sangue ou coloração vermelha na urina; aumento na necessidade de urinar; dor ao urinar.” Além disso, no site da Abbott consta ainda a informação: “Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: Em estudos realizados com roedores, não foram observados tumores induzidos pelo fármaco em nenhum órgão, exceto na bexiga”.

Um estudo de caso-controle utilizou-se de dados do *General Practice Research Database*<sup>8</sup>, no Reino Unido. O referido estudo identificou 115.727 pessoas com *diabetes mellitus* tipo 2 recém tratadas com hipoglicemiantes orais, no período entre 1º de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2009. Cada caso incidente de câncer, durante o seguimento, foi

comparado a até 20 pacientes controles, de acordo com o ano de nascimento, ano de entrada na coorte, gênero, e duração do seguimento. O desfecho primário do estudo foi o risco da incidência de câncer de bexiga associado com exposição à pioglitazona. Os investigadores também estudaram as medidas de duração da terapia e dose cumulativa. A duração média do seguimento foi de 4,6 anos. Durante o seguimento, 470 pacientes receberam diagnóstico de câncer de bexiga (89,4 por 100.000 pessoas/ano; IC 95%: 81,4-97,7). Desses, 376 foram diagnosticados após um ano de seguimento.

Exposição à pioglitazona foi associada a aumento no risco de câncer de bexiga (RR: 1,83; IC 95%: 1,10-3,05). O risco de câncer de bexiga aumentou com a dose e a duração do uso, sendo maior em pacientes tratados com pioglitazona por mais de 24 meses (RR: 1,99; IC 95%: 1,14-3,45;  $p=0,05$ ) e naqueles cuja dose cumulativa excedia a 2,8 g (RR: 2,54; IC 95%: 1,05-6,14;  $p=0,03$ ). Os achados permaneceram consistentes em diversas análises de sensibilidade. Os riscos absolutos para câncer de bexiga associado à pioglitazona foram baixos (até 137 casos extras por 100.000 pessoas/ano; IC 95%: 4-271)<sup>8</sup>. Por outro lado, o uso de rosiglitazona (retirada do mercado internacional, em 2010, em razão de risco cardíaco) não foi associado a aumento do risco de câncer de bexiga.

Os autores concluíram que os dados desse estudo forneciam evidências de que a pioglitazona está associada a um aumento do risco de câncer de bexiga, o que não foi observado com o uso de rosiglitazona. Além disso, concluíram que o risco se torna significativo após uso por pelo menos 24 meses, com doses cumulativas acima de 2,8 g.

As limitações<sup>8</sup> desse estudo incluem a falta de informação sobre os fatores de risco exatos para o câncer de bexiga e a incapacidade de determinar se as prescrições foram realmente completadas e se os pacientes aderiram totalmente ao tratamento prescrito. Além disso, o banco de dados não incluiu prescrições realizadas por especialistas durante hospitalização; apenas as prescrições realizadas por clínicos gerais foram incluídas no banco de dados.

As indicações de uso de pioglitazona in-

cluem pacientes com diabetes que não podem utilizar metformina ou sulfonilureia, ou que não respondem adequadamente a outros hipoglicemiantes orais; no entanto, os pacientes tratados com rosiglitazona representavam a mesma subpopulação.

Mundialmente, a exposição à pioglitazona é estimada em mais de 20 milhões de pacientes/ano. Considerando-se que os benefícios da pioglitazona na redução dos eventos cardiovasculares é questionável, os prescritores, que são em última análise os responsáveis pelas escolhas terapêuticas, podem questionar-se, de forma legítima, se o risco-benefício da pioglitazona é ainda aceitável para os pacientes com diabetes<sup>8</sup>.

## Referências

1. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012;344(may30 3):e3645-e3645. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3645>
2. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Updated drug labels for pioglitazone-containing medicines [Internet]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266555.htm>, acesso 17.05.2013
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment [Internet]. 2011 Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/10/WC500116936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116936.pdf), acesso em 15.05.2013
4. Abbott. Carta ao profissional de saúde sobre comunicado de Actos (pioglitazona) postado no site do FDA [Internet]. 2011. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/23c1bb8047458c33958ad53fbc4c6735/carta\\_pioglitazona.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/23c1bb8047458c33958ad53fbc4c6735/carta_pioglitazona.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0)
5. Abbott. Atualização bula Actos [Internet]. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4fc1d200486ceb7f98fc992bd5b3ccf0/Abbott.pdf?MOD=AJPERES>
6. Abbott. Actos, cloridrato de pioglitazona [Internet]. Anvisa; 2013. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2738542013&pldAnexo=1564077](http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2738542013&pldAnexo=1564077)
7. Abbott. Bula Actos [Internet]. 2013. Disponível em: [https://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1363026456actos\\_com\\_1.0553.0238\\_vp4.pdf?PHPSESSID=oab7v77p6v1omgtigh7kfotvg7](https://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1363026456actos_com_1.0553.0238_vp4.pdf?PHPSESSID=oab7v77p6v1omgtigh7kfotvg7)
8. Pioglitazone Once Again Linked to Bladder Cancer Risk [Internet]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/764883>, acesso em 12.05.2013

## Risco cardíaco relacionado ao uso de ondansetrona

Ondansetrona é um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> da serotonina, usada na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia em pacientes com câncer. Geralmente, a ondansetrona é administrada por via intravenosa, no início da quimioterapia, e nas consecutivas exposições aos anti-neoplásicos, durante os ciclos de tratamento. Por via oral, é usada na profilaxia de náuseas e vômitos causados por radioterapia em adultos. Também é empregada como profilático de náusea e vômito pós-operatórios, por via intravenosa<sup>1</sup>.

Recentemente, a agência regulatória dos Estados Unidos - FDA (*Food and Drug Administration*) divulgou alerta, aos profissionais da saúde daquele país, sobre o risco cardíaco associado ao uso de ondansetrona. A administração de 32 mg de ondansetrona, em dose única intravenosa, pode afetar a atividade elétrica do coração, prolongando o intervalo QT<sup>a</sup>; isto predispõe pacientes ao desenvolvimento de ritmo cardíaco anormal e potencialmente letal, conhecido como *Torsades de Pointes*<sup>2,4</sup>.

Nos Estados Unidos, a companhia farmacêutica Glaxo SmithKline removeu da bula do medicamento Zofran<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é ondansetrona, a indicação de dose única intravenosa de 32 mg. Naquela bula permanece a indicação de uso da ondansetrona para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, em adultos e crianças, em três doses diárias de 0,15 mg/kg, com intervalo de quatro horas entre elas; contudo,

cada uma das doses intravenosas não deverá exceder a 16 mg<sup>2,3</sup>.

A nova informação não altera os regimes posológicos orais recomendados para a ondansetrona, incluindo a dose única oral de 24 mg, para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia<sup>2,3</sup>.

A bula brasileira do medicamento de referência Zofran<sup>®</sup> (Glaxo SmithKline), disponível no bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), já foi atualizada e menciona o risco de arritmias potencialmente letais; nela consta<sup>5</sup>:

“Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. Além disso, casos pós-comercialização de *Torsades de Pointes* têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Zofran<sup>®</sup> deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QT. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou a distúrbios eletrolíticos.”

A monografia da ondansetrona, disponível no Formulário Terapêutico Nacional (FTN 2010)<sup>1</sup>, na seção “Efeitos Adversos”, menciona:

“Efeitos graves, inferior a 1%, dentre estes destaques para arritmia cardíaca, parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, angina, broncoespasmo, laringoespasmo, anafilaxia.”

a O intervalo QT no eletrocardiograma corresponde ao tempo que decorre desde o princípio da despolarização (que vai desde o início da onda Q no complexo QRS) até o fim da repolarização dos ventrículos (que corresponde à onda T).<sup>8</sup>

É importante salientar, contudo, que o prolongamento do intervalo QT é efeito potencialmente associado também a outros antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (ex.: granisetrona e dolasetrona)<sup>6</sup>.

Os prescritores devem estar atentos a pacientes que apresentam fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, tais como história clínica de prolongamento de intervalos da condução cardíaca (em especial, QT), alterações eletrolíticas significativas e uso concomitante de outros fármacos que promovem prolongamento do intervalo QT (ex.: bromoprida, metoclopramida, granisetrona, indapamida, claritromicina, eritromicina, sulfametoxazol, trimetoprima, clorpromazina, droperidol, haloperidol, pimozida, amitriptilina, clomipramina, doxepina, mianserina, cloroquina, halofantrina, difenidramina, dimenidrinato, prometazina, pentamidina, tacrolimo)<sup>7</sup>.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010, p. 173, 582. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf)
2. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Ondansetron (Zofran) IV: Drug Safety Communication - QT prolongation. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm310219.htm>. Acesso em: 03.07.2012.
3. Nelson R. FDA Issues on QT Prolongation Risk With Ondansetron. Medscape News Pharmacists, 29.06.2012. Disponível em: [www.medscape.com/viewarticle/766693](http://www.medscape.com/viewarticle/766693). Acesso em: 03.07.2012.
4. Matthew JH, Namdar R, Seibold GE, Page RL. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. Drug Healthc Patient Saf. 2013;3:53-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202761/?tool=pubmed>. Acesso em: 03.07.2012.
5. GlaxoSmithKline. Bula Zofran cloridrato de ondansetrona [Internet]. 2013. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4715172013&pIdAnexo=1651541](http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4715172013&pIdAnexo=1651541)
6. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. Curr Drug Saf 2010;5(1):105-11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210727>. Acesso em: 03.07.2012.
7. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HGM, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2): 216-223.
8. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Sistema de Psicofarmacovigilância. Coisas do Coração! Morte Súbita! [Internet]. 2001. Disponível em: [http://www.cebrid.epm.br/bol\\_psifavi/ed09/2.htm](http://www.cebrid.epm.br/bol_psifavi/ed09/2.htm)

## Dia-a-dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

### PERGUNTA 1

**Sinvastatina é comercializada sob a forma de comprimido revestido. Considerando a necessidade posológica para paciente pediátrico e a não disponibilidade de todas as apresentações na padronização de medicamentos do hospital, seria necessário partir o comprimido. No entanto, não foram encontrados dados suficientes sobre o motivo do revestimento desse comprimido. Gostaria de saber qual o motivo do revestimento, se é para mascarar sabor desagradável, evitar degradação, ou se é um sistema de liberação modificada.**

### RESPOSTA

Sinvastatina é o principal representante das estatinas pois apresenta maior efetividade na diminuição da concentração de lipídios no sangue. Ela inibe a enzima responsável pela síntese do colesterol; dessa forma, aumenta a depuração do LDL sanguíneo, e, discretamente, a concentração de HDL<sup>1</sup>.

O controle de hiperlipidemias em crianças e adolescentes é controverso e usualmente reservado para aqueles com hiperlipidemias familiares que apresentem risco elevado de doença cardiovascular prematura. Medidas dietéticas e o uso de resinas ligantes de ácidos biliares são, tradicionalmente, as condutas de primeira escolha em crianças, mas podem ser pouco toleradas ou inadequadas. Estudos com estatinas em crianças de 8 a 18 anos de idade com hipercolesterolemia familiar demons-

traram que esses fármacos são eficazes para reduzir o colesterol total e o colesterol LDL, por isso, são agora consideradas terapia de escolha. Todavia, há preocupações sobre os potenciais efeitos adversos das estatinas sobre o crescimento e o desenvolvimento sexual, pois os pacientes requerem tratamento prolongado<sup>2</sup>.

No Reino Unido, recomenda-se tratamento com sinvastatina para crianças a partir de 5 anos de idade com hiperlipidemia, incluindo hipercolesterolemia heterozigota familiar. A dose diária inicial recomendada é de 10 mg, por via oral (VO), em dose única, à noite, para crianças com 5 a 10 anos de idade. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada após intervalo de quatro semanas, para 20 mg<sup>3</sup>.

Nos EUA, não é recomendado o uso de sinvastatina para crianças com menos de 10 anos de idade. Em pacientes com 10 a 17 anos de idade, com hipercolesterolemia heterozigota familiar, a dose inicial recomendada é de 10 mg, VO, em dose única diária, à noite. Os ajustes de dose devem ser feitos em intervalos de quatro semanas ou mais, até alcançar o nível médio de colesterol LDL abaixo de 130 mg/dL. A segurança e a eficácia da sinvastatina não estão estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 10 anos de idade ou em meninas na pré-menarca<sup>4</sup>.

No Reino Unido, a sinvastatina está disponível nas formas de suspensão oral (4 mg/mL ou 8 mg/mL) e de comprimido revestido, onde, segundo recomendação do *National Health Service* (NHS), os comprimidos revestidos de sinvastatina podem ser triturados e misturados com água para

administração por via oral ou por sonda<sup>5</sup>. No Brasil, não foi encontrado registro de sinvastatina na forma de suspensão oral. Também não foi identificada a natureza do revestimento dos comprimidos disponíveis<sup>6</sup>.

### Conclusão

O uso de sinvastatina em crianças com menos de 10 anos de idade não é procedimento unânime na literatura consultada. Quando o uso de sinvastatina for justificado e a criança não puder ingerir o comprimido disponível, pode ser viável sua trituração e suspensão em água, contudo, recomendamos que seja confirmada, junto ao fabricante do medicamento utilizado nesse hospital, a viabilidade de aplicar este procedimento para o respectivo produto.

### Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf).
2. Martindale: The Complete Drug Reference. In: Truven MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 24.06.2013.
3. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Royal College of Paediatrics and Child Health. BNF for children 2011-2012. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2011.
4. Drugdex System. In: Truven MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 24.06.2013.
5. National Health Service - NHS. Options for patients unable to take solid oral dosage forms (tablets and capsules). [citado em 24.06.2013] Disponível em: [http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/Crushing\\_Tabs\\_FAQs\\_December\\_2011\\_FINAL.PDF](http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/Crushing_Tabs_FAQs_December_2011_FINAL.PDF)
6. HIS-PROD Medicamentos: Histórico de Registro de Medicamentos. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety. Disponível em: <http://www.i-helps.com>. Acesso em: 24.06.2013.

### PERGUNTA 2

**Gostaria de saber se existem recomendações específicas na literatura a respeito da manipulação da vacina ONCO-BCG, utilizada no tratamento de pacientes com câncer de bexiga. Deve ser manipulada em cabine de segurança biológica? Quais as recomendações de biossegurança?**

### RESPOSTA

O Bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) é uma cepa viva atenuada derivada do bacilo *Mycobacterium bovis*. O BCG é empregado na forma de vacina para estimular a imunidade ativa contra a tuberculose, e, por instilação intravesical, para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga primário ou recorrente, e para a prevenção de recorrência do câncer de bexiga após ressecção transuretral (RTU)<sup>1</sup>.

Os agentes biológicos que afetam o homem, os animais e as plantas são distribuídos em classes de risco. O BCG é enquadrado na classe de risco 2 (moderado risco individual e limitado risco para a comunidade)<sup>2</sup>.

O estabelecimento de uma relação direta entre a classe de risco do agente biológico e o nível de biossegurança (NB) é uma dificuldade habitual no processo de definição do nível de contenção. Geralmente, o NB é proporcional à classe de risco do agente (agentes da classe de risco 2 exigem NB-2), porém, certos procedimentos ou protocolos experimentais podem exigir um maior ou menor grau de contenção. Uma área NB-2 implica o uso de uma cabine de segurança biológica<sup>2</sup>.

No Instituto Nacional do Câncer (Inca/MS), por exemplo, os farmacêuticos empregam sala limpa, negativamente pressurizada, dotada de cabine de segurança biológica classe II B2, antecedida por um vestiário de barreira também pressuriza-

do negativamente, para a manipulação do BCG<sup>3</sup>.

Além disso, são apresentadas a seguir, a título de exemplo, excerto das instruções que constam na bula do medicamento Immucyst® (Sanofi Pasteur), que contém o BCG<sup>4</sup>:

*O produto Immucyst® deve ser manuseado como potencialmente infectante. Dessa forma, deve ser reconstituído e diluído imediatamente antes do uso, utilizando técnica asséptica em fluxo laminar. Além disso, o profissional deve utilizar luvas e outros equipamentos de proteção individual. Após o uso, todos os equipamentos devem ser esterilizados e/ou descartados adequadamente como materiais infectantes.*

### Conclusão

O BCG é enquadrado na classe de risco 2 e exige nível de biossegurança NB-2 durante a manipulação. Além disso, o próprio fabricante de um dos produtos que contém este bacilo recomenda cuidados

específicos de biossegurança na respectiva bula. Por fim, no Instituto Nacional do Câncer, que é centro de referência do Ministério da Saúde na área de oncologia, os farmacêuticos utilizam cabine de segurança biológica classe II B2, entre outros cuidados e equipamentos, para manipular o BCG.

### Referências

1. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 62 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Classificação de risco dos agentes biológicos. 2. ed. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao\\_risco\\_agentes\\_biologicos\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao_risco_agentes_biologicos_2ed.pdf), acesso em 18.06.2013
3. Fleury L. Áreas limpas para salvar vidas. Revista SBCC nº 49, nov-dez 2010. Disponível em: [http://www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed49/10-19-Manipula%C3%A7%C3%A3o.pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed49/10-19-Manipula%C3%A7%C3%A3o.pdf), acesso em 18.06.2013
4. Ohira RY (ed.). Vacinas e Vacinação: Guia Prático. São Paulo: Soriak; 2009. Disponível em: <http://www.medicalservices.com.br/meuconsultorio/bulas/guia-vacinas/guiadevacinas.pdf>, acesso em 18.06.2013

## Novas Publicações

*Lourenço CM (Coord.). Doenças Raras de A a Z. São Paulo: APMPS-DR/FEDRA/, 2013.*

A obra, publicada pela Associação Paulista de Mucopolissacarídeos e Doenças Raras (APMPS-DR), resulta de uma parceria com a Federação de Doenças Raras de Portugal (FEDRA). A APMPS-DR pretende distribuir esta obra, de forma gratuita, a todos os médicos que lidam de perto com as doenças raras, em congressos da especialidade e aos médicos da assistência básica.

O livro tem 206 páginas e conta com a participação de mais de 63 especialistas que descreveram 74 doenças.

Nele são definidas as doenças sobre as quais são listados os principais sintomas, eventual tratamento e investigação a ser realizada no momento (caso haja). Constam ainda contatos de centros de atendimento aos doentes nos diversos estados brasileiros.

Esta obra é coordenada pelo especialista em genética clínica, Dr. Charles Marques Lourenço, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, e tem o patrocínio da Sociedade Brasileira de Genética Médica.

**FARMACOTERAPÊUTICA**

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia  
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar  
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF  
Fone: (61) 3255-6550  
Fax: (61) 3321-0819  
e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho  
Federal de  
Farmácia