

# ANEXO

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite

### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi consultada a base de dados Medline/Pubmed bem como a Biblioteca Cochrane. A data da última atualização da busca foi 01/10/2010.

Para restringir o universo de estudos, foram selecionados, para as estatinas apenas as meta-análises publicadas a partir do ano de 2002 (data da publicação da primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) nos periódicos mais importantes (core clinicals journals), que incluíssem mortalidade como desfecho. Para os fibratos, o ácido nicotínico e o ezetimiba foram consideradas as meta-análises publicadas nos periódicos mais importantes. Também foram avaliados ensaios clínicos randomizados que, por terem sido publicados posteriormente às revisões sistemáticas, não fizeram parte destas. Para o ácido nicotínico, como não haviam artigos a seu respeito na primeira edição do Protocolo, não utilizou-se restrição da data.

Os termos utilizados para a busca foram selecionados por meio da pesquisa dos termos MeSH relacionados porém não se restringiu a pesquisa a campos MeSH. Os termos utilizados e os limites de busca são apresentados abaixo para cada medicamento.

### PARA DISLIPIDEMIA E ESTATINAS

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercolesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (antilipemic agents OR anticholesteremic agents OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors" OR lovastatin OR simvastatin OR pravastatin OR Atorvastatin OR Rosuvastatin OR Fluvastatin), resultando em 15.227 artigos, sendo 2.165 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 130 meta-análises. Busca utilizando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em Core Clinical Journals, resultou em 1.166 artigos, sendo 267 ECRs e 25 meta-análises.

### PARA DISLIPIDEMIA E FIBRATOS

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercolesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (Cofibrate OR bezafibrate OR gemfibrozil OR proctofen OR fenofibrate OR clofibrac acid OR etofibrate OR ciprofibrate), resultando em 3.154 artigos, sendo 467 ECRs e 17 meta-análises. Busca utilizando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em Core Clinical Journals, resultou em 126 artigos, sendo 38 ECRs e 03 meta-análises.

### PARA DISLIPIDEMIA E ÁCIDO NICOTÍNICO

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercolesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (niacin) resultando em 949 artigos, sendo 90 ECRs e 11 meta-análises. Busca utilizando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em Core Clinical Journals, resultou em 268 artigos, sendo 46 ECRs e 04 meta-análises.

### PARA DISLIPIDEMIA E EZETIMIBA

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercolesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (ezetimibe) resultando em 670 artigos, sendo 108 ECRs e 10 meta-análises. Busca utilizando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em Core Clinical Journals, resultou em 113 artigos, sendo 32 ECRs e 02 meta-análises.

### BUSCA NA BASE DE DADOS COCHRANE

Utilizando-se o termo "Dyslipidemia", foram identificadas 32 revisões sistemáticas.

### BUSCA EM OUTRAS FONTES

Além dos estudos localizados por meio destas buscas, foi utilizado o UpToDate versão 18.3.

### 2. INTRODUÇÃO

Dislipidemia é um fator predisponente maior para o desenvolvimento da aterosclerose. É estimado, por exemplo, que dislipidemia esteja presente em mais de 70% dos casos de doença arterial coronariana (DAC) prematura.(1)

O papel do colesterol total, particularmente o colesterol contido nas partículas de LDL (LDL-C), na aterogênese advém de uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos animais, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os estudos iniciais relacionaram colesterol total com DAC. Como o LDL-C corresponde a maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a robusta correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo Framingham Heart Study.(2)

Entre alguns relevantes estudos que demonstram o desenvolvimento de DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de LDL-C encontram-se o Framingham Heart Study(2), o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)3 e o Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial.(4,5)

Evidências epidemiológicas contundentes relacionam baixos níveis de colesterol contido nas partículas de HDL (HDL-C) com maior risco de morbimortalidade por DAC.(2,6,7) Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam a menor risco. Apesar das evidências serem menos contundentes, a elevação de triglicérides também se associa a risco de DAC. Duas meta-análises do final da década de 90 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicérides com DAC.(8,9)

Os níveis de LDL-C apresentam uma correlação direta com risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, desde os níveis considerados "normais" nas diretrizes.(10,11) Assim sendo, pode-se dizer que não existe um "normal", mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já se demonstraram benéficas. Atualmente, níveis de LDL-C acima de 100mg/dl parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos. Desta forma, níveis de LDL-C abaixo de 100mg/dl são denominados "ótimos", não significando que esses níveis isentam os indivíduos do risco cardiovascular. Sendo as doenças cardiovasculares de etiologia aterosclerótica de etiologia multifatorial, a presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabete melito, história familiar, etc.) são considerados tão importantes quanto o nível de colesterol total ou de LDL-C, de maneira que, de acordo com a agregação desses fatores de risco, níveis diferentes de LDL-C são podem ser considerados como meta para tratamento.

Outra situação clínica, não cardiovascular, associada a dislipidemia, particularmente a hipertrigliceridemia, é a pancreatite aguda. Níveis de triglicérides acima de 500mg/dl podem precipitar ataques de pancreatite aguda, embora a patogênese da inflamação não seja clara.(12) Um estudo estimou que hipertrigliceridemia foi a etiologia da pancreatite aguda entre 1,3% e 3,8% dos casos de pancreatite.(13)

O tratamento da dislipidemia compreende duas grandes abordagens: não medicamentosa e medicamentosa.

### 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E78.0 - Hipercolesterolemia pura
- E78.1 - Hipertrigliceridemia pura
- E78.2 - Hiperlipidemia mista
- E78.3 - Hiperquilomicronemia
- E78.4 - Outras hiperlipidemias
- E78.5 - Hiperlipidemia não especificada
- E78.6 - Deficiências de lipoproteínas
- E78.8 - Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas
- E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente
- E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente
- I70.0 - Aterosclerose da aorta
- I70.1 - Aterosclerose da artéria renal
- I70.2 - Aterosclerose das artérias das extremidades
- I70.8 - Aterosclerose de outras artérias
- I70.9 - Aterosclerose generalizada e não especificada

### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, colesterol HDL e triglicérides. A dosagem direta do colesterol LDL não é necessária, podendo ser calculado pela fórmula de Friedewald [LDL-c = (CT - HDL-c) - (TG/5)], quando o valor dos triglicérides for inferior a 400 mg/dl. Para os casos em que o nível dos triglicérides suplantou 400mg/dl, utiliza-se como critério o colesterol não-HDL [não-HDL-c = CT - HDL-c], cujo alvo é 30mg/dl superior ao alvo de colesterol LDL (ou seja, para pacientes cujo LDL-c alvo seja 100mg/dl, o alvo de não-HDL-c é 130 mg/dl).(10,11)

Para o diagnóstico e detecção do paciente sob risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, o primeiro passo é a detecção daquele paciente que já apresenta manifestação prévia da doença. Estes pacientes apresentam elevado risco de novos eventos. Para pacientes sem manifestação prévia de doença, o escorre de risco de Framingham é uma das mais aceitas e utilizadas ferramentas, apesar de apresentar limitações, particularmente em pacientes jovens e portadores de diabete melito.(10,11)

### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

PARA USO DE ESTATINAS (QUALQUER UM DOS CRITÉRIOS ABAIXO):

- Paciente portador de diabete melito com idade superior a 45 anos para homens ou 50 anos para mulheres, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar, em parente de primeiro grau, de doença arterial coronariana precoce - antes dos 55 anos para homens e 65 anos para mulheres);

- Pacientes com alto risco cardiovascular definido por escore de Framingham com risco superior a 20% em 10 anos; ou

- Qualquer paciente com evidência clínica de doença aterosclerótica. Por evidência clínica de doença aterosclerótica entende-se qualquer um dos itens abaixo:

1. Infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios;

2. Evidência de doença arterial coronariana por cineangiografia coronariográfica;

3. Angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo, por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse;

4. Isquemia cerebral com demonstração em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de encéfalo);

5. História de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo demonstrado por ecografia ou arteriografia ou endarterectomia prévia; ou

6. Evidência de doença arterial periférica manifesta por claudicação ou história de revascularização.

### PARA USO DE FIBRATOS:

PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: GENFIBROZILA

- Pacientes com intolerância ao uso de estatinas e com triglicérides acima de 200 mg/dl, HDL inferior a 40 mg/dl, refratário a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos 2 exames com 2 semanas de intervalo)

- Pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 200 mg/dl, HDL inferior a 40 mg/dl, refratário a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos 2 exames com 2 semanas de intervalo)

### PARA PREVENÇÃO DE PANCREATITE: FENOFIBRATO

- Pacientes em uso de estatinas e triglicérides acima de 500 mg/dl, refratário a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos 2 exames com 2 semanas de intervalo).

### PARA USO DE ÁCIDO NICOTÍNICO:

- Pacientes com indicação de uso de estatinas, porém intolerantes a estas.

### 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipotireoidismo descompensado (TSH acima de 10 mIU/mL);

- Mulheres gestantes ou em idade fértil que não estejam utilizando pelo menos 2 métodos contraceptivos seguros ou que não tenham contracepção definitiva;

- Doença hepática aguda ou crônica grave (elevação de mais de 3 vezes das aminotransferases/transaminases, icterícia, prolongamento do tempo de protrombina); ou

- Hipersensibilidade ao evento adverso prévio conhecido ao medicamento ou a qualquer componente da fórmula.

## 7. CASOS ESPECIAIS

Pacientes de muito alto risco cardiovascular (escore de risco de Framingham com risco superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores) podem ser considerados candidatos a terapia hipolipemiante agressiva com alta dose de estatina (até as doses máximas preconizadas neste Protocolo).(10) Sugere-se que estes casos sejam avaliados em hospital habilitado como Unidade de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular .

Mesmo na ausência de evidências contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antirretrovirais, algumas diretrizes recomendam o uso preferencial de pravastatina ou atorvastatina em pacientes que usam antirretrovirais, pelo fato de estas estatinas não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina e a atorvastatina são restritas para uso em pacientes usuários de antirretrovirais.

## 8. TRATAMENTO

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares (incluindo mortalidade) bem como prevenção da ocorrência de pancreatite aguda (associada a hipertrigliceridemia grave).

Tradicionalmente vem-se buscando metas de níveis de lipídios, por exemplo, atingir níveis de LDL abaixo de 100 mg/dl ou de triglicérides abaixo de 150 mg/dl.(10,11) Mais recentemente tem-se trabalhado mais com o tratamento do paciente e a redução do seu risco cardiovascular do que com o atingimento de metas específicas. Desta forma, tem-se abandonado os níveis de colesterol isoladamente para se avaliar o risco global do paciente. Por estas razões, neste protocolo não se consideram níveis de lipídios, mas sim risco global do indivíduo com critério de inclusão no tratamento.

### 8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia inclui medidas não medicamentosas direcionadas não somente para a redução dos níveis de lipídios séricos como também a outros fatores de risco cardiovascular.

A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo.

### 8.2 TERAPIA NUTRICIONAL

Está bem demonstrado que o aumento do consumo de gorduras totais associa-se à elevação da concentração plasmática de colesterol e à maior incidência de aterosclerose.

A quantidade de gorduras saturadas e de colesterol presentes nos alimentos influenciam diferentemente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos de origem animal, em especial as vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e gema de ovos. Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se a redução da ingestão de gordura animal (carnes gordurosas, leite e derivados), de polpa e leite de coco e de alguns óleos vegetais que contêm quantidades significativas de ácidos graxos saturados, como os óleos de palma, de côco e de dendê.(10)

Para a hipertrigliceridemia, há duas condutas distintas, porém complementares:

- para os pacientes que apresentam hiperquilomicronemia (geralmente quando os níveis de triglicéridos estão acima de 1.000 mg/dl = situação não-associada ao aumento do risco cardiovascular, mas sim ao aumento do risco de pancreatite) devem reduzir a ingestão de gordura total da dieta (principalmente os óleos de cozinha e gorduras visíveis), substituindo, quanto necessário (para se poder manter o mínimo de calorias na dieta para manutenção das atividades diárias), a utilização dos ácidos graxos de cadeia média que não entram na composição das quilomicra.

- Na hipertrigliceridemia secundária, com valores de triglicérides geralmente abaixo de 1.000mg/dl, geralmente devido a excesso de ingestão de carboidratos, obesidade ou diabetes melito, recomenda-se, respectivamente, restrição de carboidratos, dieta hipocalórica, hipoglicídica e compensação do diabetes, além da redução das gorduras da dieta como no caso acima e da abstenção do consumo de álcool.(10)

### 8.3 EXERCÍCIOS FÍSICOS

Exercícios físicos são eficazes principalmente como coadjuvantes da dieta no tratamento da hipertrigliceridemia associada à obesidade. Devem ser adotadas, com frequência de três a seis vezes por semana, com prescrição média de 150 minutos/semana de exercícios físicos leves a moderados, sem necessidade de avaliação prévia para pacientes assintomáticos e mantendo-se os medicamentos de uso corrente. (10)

### 8.4 TABAGISMO

O hábito de fumar pode estar associado à redução significativa dos níveis de HDL-C. O tabagismo deve ser combatido de forma agressiva. O tratamento do tabagismo passa por duas etapas: abordagem cognitivo comportamental e, se necessário, farmacoterapia.

O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo, coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde.

### 8.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ESTATINAS

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S(14) (1994) foi o primeiro estudo a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e morte com o tratamento da dislipidemia, tendo estudado pacientes em prevenção secundária com níveis de colesterol elevado e de alto risco cardiovascular. Depois deste, vários estudos demonstraram benefícios em populações diferentes. Em prevenção secundária, destacam-se os clássicos estudos 4S(14), CARE15 e LIPID(16), que demonstraram redução na recorrência de infarto, morte

por doença coronária, revascularização cardíaca e acidente cerebrovascular; em dois estudos foi observada redução da mortalidade total. Em prevenção primária, os estudos destacam-se o WOSCOPS(17) e o AFCAPS/TextCAPS(18).

Nos últimos anos várias publicações podem ser encontradas entre elas algumas meta-análises, confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações distintas.(20-25)

Em relação a comparações entre as estatinas, publicação da Oregon Health & Science University que realizou avaliação dos representantes disponíveis na época da publicação concluiu:26 [a] faltam estudos comparando diretamente os representantes (head-to-head comparison) em prevenção primária; [b] em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40mg/dia) em um estudo(27) e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro estudo(28).

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere a prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina (14,29) e pravastatina(15,16). A lovastatina apresenta evidência de benefício no que se refere alguns desfechos cardiovasculares, mas não a mortalidade.18 Para fluvastatina, não se encontrou nenhum estudo que tenha sido demonstrado benefício em desfechos cardiovasculares maiores ou mortalidade. Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina 10 mg/dia reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas também não demonstrou benefício em mortalidade.(30) Quando usada em altas doses (80 mg/dia), atorvastatina demonstrou benefício em estudos de pacientes pós-IAM, se comparada com 20 mg/dia de sinvastatina, reduzindo eventos cardiovasculares maiores sem alterar, entretanto, a mortalidade total.(31)

Há um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de eventos cardiovasculares de 10% a 20% em 10 anos, pelo escore de Framingham) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina.(32) Este estudo clínico randomizado incluiu homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares e sem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-C abaixo de 130 mg/dl e de proteína-C-reativa altamente sensível igual ou acima de 2mg/l. A intervenção, comparada com o placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total.(32) Este estudo, entretanto, tem sido motivo de grande controvérsia no meio científico, sendo desacreditado por alguns autores devido a finalização precoce sem uma definição a priori explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado, grande potencial de conflitos de interesses, entre outros.(33,34) Vale ressaltar também que o medicamento rosuvastatina associou-se, na análise individual das estatinas, ao desenvolvimento de diabetes melito em meta-análise, com aumento de risco de 18% (intervalo de confiança de 95%: 4% a 33%).(35)

Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais, dentro do perfil de pacientes de alto risco e que serão incluídos neste Protocolo são: sinvastatina, pravastatina, e atorvastatina.

### FIBRATOS

Apesar de comumente serem tratados como uma única classe de medicamentos, os representantes dos fibratos apresentam características e mecanismos de ação diferentes, não devendo ser tratados como efeito de classe, mas avaliados individualmente.

O benefício cardiovascular dos fibratos foi sugerido em estudos da década de 1980 e 1990. O Helsinki Heart Study, publicado em 1987,(36) foi um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso de genfibrozila (600 mg duas vezes ao dia) em homens com colesterol não-HDL acima de 200 mg/dl. Neste estudo, apesar de não ter ocorrido redução na mortalidade total, ocorreu diminuição de 34% na incidência de eventos cardiovasculares. O estudo VA-HIT37, publicado em 1999, corroborou os resultados de Helsinki Heart Study, com redução da incidência de infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares e do desfecho combinado de infarto, acidente cerebrovascular e mortalidade.

Apesar destes estudos iniciais, meta-análises posteriores falharam em demonstrar benefício cardiovascular desta classe de medicamentos. No estudo de Studer e colaboradores,(22) nenhuma evidência de benefício foi observada, obtendo-se um risco relativo de 1,0 (IC 95% 0,91 a 1,11) para mortalidade total, 0,93 (IC 95% 0,81 a 1,08) para mortalidade cardíaca e 1,13 (IC 95% 1,01 a 1,27) para mortalidade não cardíaca. No estudo de Abourbih e colaboradores,(38) prevenção de infartos não fatais foi detectada, sem benefício sobre mortalidade.

Desta forma, frente aos estudos disponíveis, conclui-se que genfibrozila associa-se a redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL(34). Com o uso de fibratos, demonstraram-se benefícios em redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular.(39)

A genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise. Em situações de pacientes com triglicérides maior que 500 mg/dl aderentes a dieta e exercícios e em uso de estatinas pode combinar com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda.

### ÁCIDO NICOTÍNICO

O benefício do ácido nicotínico foi sugerido no Coronary Drug Project, ensaio clínico randomizado executado entre 1966 e 1975 em que foi demonstrado redução do risco de infarto do miocárdio com este tratamento. (40) Análise de seguimento de longo prazo deste estudo, após a fase randomizada, demonstrou redução de mortalidade total e cardiovascular (NNT 17 e 21, respectivamente).(41)

O estudo de Studer e colaboradores (22), entretanto, encontrou, para o desfecho de mortalidade, uma razão de risco de 0,96 (IC 95% 0,86-1,08), sugerindo ausência de benefício.

Desta forma, o uso de ácido nicotínico, neste Protocolo, será considerado apenas para aquelas situações em que o paciente tenha intolerância ao uso de estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos.

### EZETIMIBA

A pesquisa realizada buscando publicações avaliando ezetimiba no tratamento da dislipidemia encontrou 9 meta-análises que avaliaram o uso de ezetimiba em pacientes dislipidêmicos.(42-50) Nenhuma delas avaliou desfechos clínicos por não terem encontrado ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado tais desfechos. Pesquisando por ensaios clínicos randomizados, também não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos de mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Desta forma, inexistindo qualquer evidência de benefício clínico, ezetimiba não é recomendado por este Protocolo.

### 8.6 FÁRMACOS

Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.

Pravastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.

Atorvastatina: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg.

Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg.

Etofibrato: cápsulas de 500 mg.

Fenofibrato: cápsulas de 200 e cápsulas de liberação prolongada de 250 mg.

Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg.

Ácido nicotínico: comprimidos de 250, 500 e 750 mg.

### 8.7 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

ESTATINAS: devem ser usadas preferencialmente à noite para se obter o efeito máximo. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na tabela I.

FIBRATOS: devem ser usados preferencialmente em horário afastado das estatinas, quando estas forem usadas, para diminuir o risco de toxicidade, ou seja, pela manhã. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na tabela I.

ÁCIDO NICOTÍNICO: utilizam-se 2 a 3 g/dia (início do efeito terapêutico com 1 a 2 g/dia), ajustados conforme o efeito ou a tolerância. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses baixas (250 mg em dose única após o jantar, com aumento gradual a cada 2 a 4 semanas, até atingir a dose eficaz).

TABELA I: DOSES INICIAIS E MÁXIMAS DAS ESTATINAS E FIBRATOS

MEDICAMENTO	DOSE INICIAL (MG)	DOSE MÁXIMA (MG)*
<b>ESTATINAS</b>		
Sinvastatina	20	40 (80)**
Pravastatina	20	40
Atorvastatina	10	80
<b>FIBRATOS</b>		
Bezafibrato	200	400
Ciprofibrato	100	100
Etofibrato	500	500
Fenofibrato	200	250
Genfibrozila	600	1200
<b>OUTROS</b>		
Ácido Nicotínico	250	3.000

\* Restrita a casos especiais (item 7)

\*\* Esta dosagem se associa a risco aumentado de toxicidade

### 8.8 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser utilizado de modo contínuo. Sua suspensão é baseada no surgimento de efeitos adversos [mialgias durante o uso dos medicamentos ou elevação de creatinofosfoquinase (CPK) de 10 vezes o valor normal, ou dosagem de aminotransferases (AST/ALT) maior do que 3 vezes o valor normal] ou surgimento de contra-indicações.

### 8.9 BENEFÍCIOS ESPERADOS

#### ESTATINAS

- Prevenção de eventos cardiovasculares maiores incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, revascularização, entre outros.

#### FIBRATOS

- Prevenção de eventos cardiovasculares maiores quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo.

- Prevenção de pancreatite aguda.

#### ÁCIDO NICOTÍNICO

- Prevenção de eventos cardiovasculares maiores, quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo.

- Prevenção de pancreatite aguda.

### 9. MONITORIZAÇÃO

Após iniciado o tratamento com estatinas com o objetivo de prevenção cardiovascular, não se faz necessária a monitorização de perfil lipídico, uma vez que o tratamento será contínuo. Para aqueles pacientes cujo objetivo terapêutico é a prevenção de pancreatite secundária a hipertrigliceridemia, monitorização sérica de triglicérides pode ser realizada semestralmente.

Para usuários de estatinas e fibratos, a monitorização com provas de lesão hepática (aminotransferases/transaminases) e muscular (CPK) deve ser feita no início do tratamento, após 6 meses e toda a vez que for realizada alteração de dose ou associação de outros medicamentos que aumente o risco de toxicidade, como fibratos, por exemplo.

## 10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso. Os casos especiais, com prescrição de alta dose de estatina ou tratamento combinado, devem ser atendidos em serviços especializados.

## 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

### 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Genest JJ, Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familiar lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.

2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1837-47.

3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.

4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):351-64.

5. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):365-74.

6. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.

7. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988 Dec 16;260(23):3456-60.

8. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998 Feb 26;81(4A):7B-12B.

9. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998 Oct;19 Suppl M:M8-14.

10. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.

11. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009 Oct;25(10):567-79.

12. Vege S, Chari S. Etiology of acute pancreatitis. In: Bonis P, editor. *UpToDate*. 17.2 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2009.

13. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995 Dec;90(12):2134-9.

14. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.

16. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.

17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.

18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 May 27;279(20):1615-22.

19. Picon PD, Polanczyk CA, Amaral KM, Moriguchi EH. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. In: Picon PD, Beltrame A, editors. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais*. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 125-46.

20. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strioppi GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dyslipidaemia patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004289.

21. 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 Oct 8;366(9493):1267-78.

22. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.

23. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2243-52.

24. Arowon WS. Hypercholesterolemia. The evidence supports use of statins. *Geriatrics* 2003 Aug;58(8):18-8, 31.

25. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007784.

26. Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). [http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products\\_cfm](http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products_cfm) 2006 August [cited 2009 Jul 12]; Available from: URL: <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products.cfm>

27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.

28. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.

29. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.

30. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

31. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.

32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.

33. de LM, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1032-6.

34. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1073-7.

35. 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 randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

36. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12;317(20):1237-45.

37. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):410-8.

38. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009 Oct;122(10):962-8.

39. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 29;375(9729):1875-84.

40. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975 Jan 27;231(4):360-81.

41. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986 Dec;8(6):1245-55.

42. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005 Jul;21(7):1123-30.

43. Ose L, Shah A, Davies MJ, Rotonda J, Maccubbin D, Tribble D, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006 May;22(5):823-35.

44. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Mehan A, Zakson M, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006 Jun;28(6):849-59.

45. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007 Jun 15;99(12):1706-13.

46. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007 Aug;23(8):2009-26.

47. Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008 May;12(21):iii, xi-iii,212.

48. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008 Jun 1;101(11):1606-13.

49. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009 May;265(5):568-80.

50. Ara R, Pandor A, Tumor I, Paisley S, Duenas A, Williams R, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(6):419-27.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

SINVASTATINA, PRAVASTATINA, ATORVASTATINA, FENOFIBRATO, GENFIBROZILA E ÁCIDO NICOTÍNICO.

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) SINVASTATINA, PRAVASTATINA, ATORVASTATINA, GENFIBROZILA, FENOFIBRATO E ÁCIDO NICOTÍNICO indicados para o tratamento das DISLIPIDEMIAS.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as SEGUINTE MELHORIAS:

### ESTATINAS:

- Prevenção de eventos cardiovasculares maiores incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, revascularização, entre outros;

### FIBRATOS:

- Prevenção de pancreatite aguda;

### ÁCIDO NICOTÍNICO:

- Prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes CONTRA-INDICAÇÕES, POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS E RISCOS:

### ESTATINAS:

- não devem ser utilizadas durante a gestação;

- em doses usuais são bem toleradas, com baixa incidência de efeitos adversos;

- os efeitos adversos mais frequentes incluem prisão de ventre, diarreia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele. Os menos frequentes incluem, (porém necessitam atenção médica imediata, podendo ser caracterizados) dores musculares, câibras, febre, cansaço, fraqueza, que caracterizam a mialgia ou rabdomiólise. Os mais raros incluem impotência e insônia.

### FIBRATOS:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de fibratos na gravidez, portanto, caso engravide comunique o médico imediatamente;

- podem induzir o aparecimento de cálculos biliares, sendo contra-indicados em pacientes com esta doença;

- os efeitos adversos já relatados incluem desordens no sangue (anemia, leucopenia, trombocitopenia), angina, arritmias cardíacas, pancreatite, cálculos biliares, problemas no fígado e rins, sintomas gripais, piora de úlcera, coceiras e alergia de pele;

### ÁCIDO NICOTÍNICO:

- não há relatos de efeitos sobre a gestação;

- os efeitos adversos já relatados incluem (com doses mais altas) arritmias cardíacas, diarreia, tonturas, secura dos olhos e pele, aumento de glicose no sangue, náuseas, vômitos, dor de estômago e coceiras. Os efeitos de menor incidência incluem dor de cabeça, calorões no rosto e pescoço.

- O risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante dos medicamentos;

Estou ciente que o uso dos medicamentos não substitui outras medidas para diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides, tais como dieta adequada, controle de peso e atividade física.

Estou também ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

Sinvastatina  
Pravastatina  
Atorvastatina  
Bezafibrato  
Genfibrozila  
Acido nicotínico

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

#### OBSERVAÇÃO:

Este Termo é obrigatório para a solicitação do medicamento do Componente de Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.