



Pré-diabetes, dislipidemia e importância da pitavastatina

Prof. Dr. Francisco Antônio Helfenstein Fonseca
CRM-SP: 28.613

Caso clínico



Acesse o QR Code com
seu *smartphone* e assista
ao vídeo deste caso clínico



ISSN 2596-2744

*Ciência &
Experiência*

Ano 4 • Número 33 • Mai./2021

Libbs
Porque se trata da vida



Prof. Dr. Francisco Antônio Helfenstein Fonseca

CRM-SP: 28.613

Professor adjunto livre-docente da disciplina de Cardiologia na Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Identificação

Mulher, 64 anos, casada, professora aposentada, natural e procedente de Rio Claro, SP.

- **História da moléstia atual (HMA):** Paciente com história de hipertensão arterial há 12 anos, ganho de peso desde a menopausa e assintomática em relação à doença cardiovascular. Refere dislipidemia e chegou a fazer uso de sinvastatina há 6 meses; porém, em razão de dores musculares, interrompeu o tratamento.
- **Antecedentes familiares (AF):** Pai hipertenso, mãe diabética e hipertensa.
- **Hábitos:** Faz academia pelo menos três vezes na semana, não fuma, tem alimentação saudável na grande maioria dos dias.

Medicações em uso

- Losartana – 50 mg 2×/dia
- Anlodipino – 5 mg/dia
- Vitamina D – 1.000 UI/dia
- Glicosamina + condroitina – 1 sachê/dia

Exame físico

- Corada, eupneica, acianótica, sem arco corneal ou xantomas, carótidas sem sopros, tireoide sem alterações.

- Pressão arterial (PA): 122/78 mmHg
- Índice de massa corporal (IMC): 28 kg/m²
- Circunferência abdominal: 92 cm
- Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas e sem sopros.
- Abdome e extremidades sem alterações.
- Pulsos em membros inferiores normais.

Exames laboratoriais

- Glicemia: 118 mg/dL
- Hemoglobina glicada (HbA1c): 6,2%
- Colesterol total (CT): 190 mg/dL
- Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*): 108 mg/dL
- Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*): 38 mg/dL
- Colesterol não HDL: 152 mg/dL
- Triglicérides: 220 mg/dL
- Creatinina: 0,9 mg/dL
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe): 66 mL/min/1,73 m²
- Hormônio estimulador de tireoide (TSH): 6,5 mU/L
- T4 livre = 1,5 ng/dL
- Vitamina D = 32 ng/mL
- Paratormônio (PTH): 45 pg/mL

Qual é o risco cardiovascular desta paciente?

De acordo com o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹ esta paciente é considerada de risco intermediário (não tem aterosclerose clínica ou subclínica significativa, não é diabética ou renal crônica e tampouco apresenta hipercolesterolemia grave).

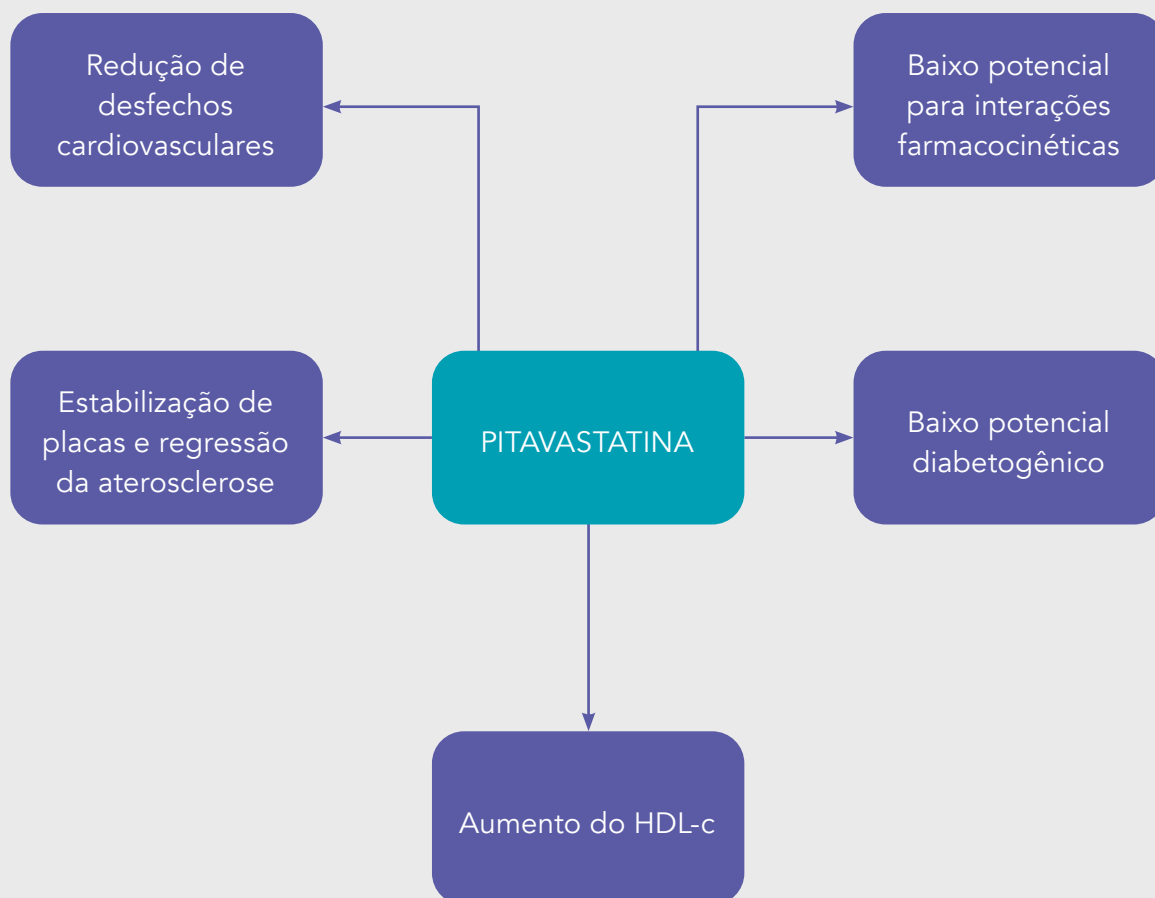
Assim, com base no sexo, idade, pressão arterial sistólica, uso de anti-hipertensivo, níveis de colesterol total e de HDL-c e no fato de não fumar, seu risco cardiovascular, estimado pela calculadora para estratificação do risco cardiovascular (disponível como aplicativo), é intermediário e as metas lipídicas para esta paciente seriam LDL-c < 100 mg/dL e colesterol não HDL < 130 mg/dL. Apesar de seus níveis lipídicos estarem pouco distantes das metas, a paciente não fuma, faz exercícios regularmente e tem dieta saudável. Porém, ainda mais preocupante são seus antecedentes familiares e parâmetros metabólicos, como glicemia de jejum e hemoglobina glicada alteradas, aspectos que devem ser valorizados.

Uma paciente em risco intermediário deve ser mais bem estratificada para uma melhor decisão clínica, sendo importante a análise de alguns biomarcadores adicionais, como o escore de cálcio coronário, a proteína C-reativa de alta sensibilidade ou mesmo a dosagem da lipoproteína (a).² Mas, com as informações relativamente restritas que temos desta paciente, ao menos o uso de uma estatina para redução entre 30% e 50% no LDL-c seria importante e, com base neste perfil metabólico, a pitavastatina poderia ser uma ótima opção, pelas seguintes razões:

- Não aumenta o risco de diabetes, glicemia de jejum ou hemoglobina glicada.³
- Apresenta ótima tolerabilidade, pois, com múltiplas vias de metabolização, a interação farmacocinética não é esperada e a paciente relata sintomas musculares prévios com sinvastatina, o que pode estar relacionado com o uso concomitante de antagonista de canal de cálcio.⁴
- Portadores de hipertensão e diabetes constituem grupos cada vez mais frequentes entre os pacientes que evoluem para doença renal em estágio final ou dialítico.⁵
- Esta paciente tem HDL-c baixo, especialmente por ser do sexo feminino, o que agrava seu risco cardiovascular. Embora terapias voltadas para a elevação do HDL-c não tenham comprovado redução do risco cardiovascular, hoje grande atenção é dada ao papel funcional do HDL-c como lipoproteína antioxidante, anti-inflamatória, envolvida na sinalização celular como transportadora de micro-RNAs, antiplaquetária, além de melhorar a função endotelial.^{6,7} Relação inversa entre HDL-c e diabetes também tem sido descrita e parece se relacionar com maior proteção contra apoptose de células beta-pancreáticas e melhor síntese e liberação de insulina.^{6,7} A pitavastatina aumenta o HDL-c, o que pode ser um dos fatores relacionados ao não desenvolvimento de diabetes e à não elevação da glicemia, em meta-análise ou com base em suas ações sobre as células beta-pancreáticas.^{3,7,8}
- O mais importante são as evidências de estabilização precoce de placas ateromatosas em poucas semanas ou meses de exposição à pitavastatina, por estudos de tomografia de coerência ótica,⁹ de regressão da aterosclerose por estudos de ultrassom intracoronário (IVUS, do inglês *intravascular ultrasound*),¹⁰ ou ainda por redução de desfechos cardiovasculares no estudo REAL-CAD em pacientes com doença coronária estável.¹¹ Neste estudo, a pitavastatina reduziu as taxas de infarto do miocárdio, revascularizações por angina instável e, ainda, a mortalidade por todas as causas.¹¹

Com base no exposto, esta paciente foi medicada com pitavastatina 4 mg/dia. Além disso, foi mantida a medicação em uso e prescreveu-se adicionalmente a metformina 1 g/dia, inicialmente. Na dependência de sua evolução, outros agentes anti-hiperglicemiantes poderão ser adicionados, em decorrência de obesidade, inflamação, aterosclerose subclínica ou nefropatia.

Enfatize-se a necessidade de manutenção da terapia em longo prazo, pois é durante os anos de exposição ao tratamento que se amplia o benefício na redução dos principais desfechos cardiovasculares.¹² A figura 1 resume os principais diferenciais da pitavastatina, segurança, ações metabólicas e resultados na doença cardiovascular.



Fonte: adaptado de Vallejo-Vaz *et al.*, 2015. Kimura *et al.*, 2010. Nishiguchi *et al.*, 2018. Hiro *et al.*, 2009. Taguchi *et al.*, 2018.

Figura 1. Principais aspectos diferenciados da pitavastatina

Conclusão

A pitavastatina, por apresentar múltiplas vias de metabolização e o diferencial do anel ciclopropil em sua estrutura molecular, geralmente é muito bem tolerada, mesmo em pacientes com história de efeitos adversos musculares com outras estatinas. No grande estudo LIVES, foram demonstradas algumas características relevantes para essa estatina, como elevação do HDL-c (especialmente para pacientes com níveis baixos de HDL-c),¹³ da TFGe entre os renais crônicos (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²),⁵ além de nenhuma evidência para aumento dos níveis de glicemia ou associação com novos casos de diabetes melito.³ Regressão da aterosclerose em estudo de pacientes com síndrome coronária aguda expostos ao tratamento com pitavastatina foi comparável à obtida com a atorvastatina,¹⁰ aumento da capa fibrosa em estudo por tomografia de coerência ótica⁸ e redução de desfechos clínicos no grande estudo REAL-CAD.¹¹

Referências bibliográficas

1. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;25;73(24):3168-209.
3. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis. 2015;241(2):409-18.
4. Tuchscherer RM, Nair K, Ghushchyan V, et al. Simvastatin prescribing patterns before and after FDA dosing restrictions: a retrospective analysis of a large healthcare claims database. Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15(1):27-34.
5. Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. J Atheroscler Thromb. 2010;17(6):601-9.
6. Wong NKP, Nicholls SJ, Tan JTM, et al. The Role of High-Density Lipoproteins in Diabetes and Its Vascular Complications. Int J Mol Sci. 2018;19(6):1680.
7. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2016;13(1):48-60.
8. Kajani S, Curley S, McGillicuddy FC. Unravelling HDL-Looking beyond the Cholesterol Surface to the Quality Within. Int J Mol Sci. 2018;19(7):1971.
9. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(6):829-38.
10. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol. 2009;54(4):293-302.
11. Taguchi I, Limuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018;137(19):1997-2009.
12. 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(7404):1423.
13. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(6):859-65.



© 2021. Todos os direitos reservados. OS 23689

É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores.

Rua Décio Pacheco da Silveira, 78
Chácara Santo Antônio | São Paulo | SP
CEP 04719-080 | 55 11 97048.0904

e-mail: partners@partnerspublishers.com.br

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da editora.

Tiragem: 4.000 exemplares
Design editorial: Iuri Prando
Revisão ortográfica: Lilian Garrafa

Ebatz®

pitavastatina cálcica

Conquista que se sente.¹



Ampliação
de acesso²



Boa adesão
ao tratamento³



Baixo risco de interação
medicamentosa em
pacientes polimedicados⁴⁻⁷



Potência adequada
para risco
intermediário⁴⁻⁷

Ebatz® 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos revestidos. **Indicações:** terapia adjunta à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), apolipoproteína B (Apo-B), triglicérides (TG) e para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) em pacientes adultos com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista. A terapia medicamentosa deve ser um componente da intervenção para múltiplos fatores de risco em indivíduos que requerem modificações no perfil lipídico. Agentes que alteram os lipídeos só devem ser usados em adição à dieta restrita de gorduras saturadas e colesterol quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas forem inadequadas. **Contraindicações:** hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; pacientes com doença hepática ativa; mulheres grávidas ou em idade fértil; mulheres amamentando; coadministração com ciclosporina; coadministração com eritromicina. **Advertências e Precauções:** foram relatados casos de miopatia e rhabdomiólise com insuficiência renal aguda secundária à mioglobulinúria. Relatados casos raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNI), uma miopatia autoimune, associada com o uso de estatinas. Relatados aumentos nas transaminases séricas [aspartato aminotransferase (AST)/transaminase glutâmica-oxaloacética sérica ou alanina aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmica-pirúvica sérica]. É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes do início do Ebatz® e se aparecerem sinais e sintomas de insuficiência hepática. Relatos raros, pós-comercialização, de casos de insuficiência hepática fatal e não fatal nos pacientes que tomam estatinas, incluindo pitavastatina. Se uma lesão hepática grave, com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia, ou icterícia ocorrer durante o tratamento, interromper imediatamente. Cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool. Aumento nos níveis de HbA1c e glicemia em jejum foram relatados. **Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose. Gravidez e lactação:** Categoria de risco na gravidez: **X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** ciclosporina, eritromicina, rifampina, fenfibrozila, outros fibratos, niacina, colchicina, varfarina, atazanavir, enalapril e diltiazem. **Posologia:** 2 a 4 mg, por via oral, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. Dose inicial recomendada: 2 mg; dose máxima: 4 mg. Após o início ou após a titulação de Ebatz®, as concentrações de lipídeos devem ser analisadas após 4 semanas, e a dose deve ser ajustada de acordo. A dose de pitavastatina deve ser individualizada em pacientes com insuficiência renal moderada e severa, bem como em pacientes com doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise, sendo a dose máxima de 2 mg, uma vez ao dia. Em pacientes tomando rifampina, a dose de Ebatz® de 2 mg, uma vez ao dia, não deve ser excedida. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Reações Adversas e alterações de exames laboratoriais: Reação comum (> 1/100 e < 1/10):** dor nas costas, constipação, diarreia, mialgia, artralgia, cefaleia, gripe e nasofaringite. Vide demais reações adversas na bula completa do produto. Reg. MS 1.0033.0206/Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACÉUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo - SP/Indústria Brasileira/EBATZ-MB03-19/SAC: 0800-0135044. Ebatz® é um medicamento, durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.

Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; Interações com medicamentos, alimentos e álcool: ciclosporina.

Referências bibliográficas: 1. Friedrich DA, Ziajka PE, Smith JO. Pitavastatin Use in Patients with Previous Statin Intolerance. Journal of clinical lipidology. 2012; 6 (3):274. 2. Revista Kairós. São Paulo: Kairós. 31 (372). nov. 2019. Suplemento. 3. Ose L. Pitavastatin: finding its place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(2):101-17. 4. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. J Diabetes Invest. 2016;7(5):769-76. 5. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. Vascular Health and Risk Management 2009;5 921-936. 6. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. Expert Opin Pharmacother 2012; 13 (6): 859-865. 7. Teramoto T. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Expert Opin Pharmacother 2010; 11 (5): 817-28.

Libbs
Porque se trata da vida