

## Tratamento com palmitato de paliperidona mostra-se superior na recuperação de paciente



G. Claramunt. «Plano ADN», técnica mixta sobre papel, 2014.

«A esquizofrenia é uma doença que resulta da interação de fatores genéticos, que podem ser herdados em maior ou menor grau, com estressores ambientais, que também podem variar em número e intensidade. Quanto maior a suscetibilidade biológica, menos estressores se fazem necessários para o aparecimento da doença.

Geder Grohs, Brasil. Pág. 4

### Expertos invitados

#### Casos clínicos

**Tratamento com palmitato de paliperidona mostra-se superior na recuperação de paciente**

Geder Grohs, Brasil. Pág. 4

**¿É possível fazer o tratamento de um primeiro episódio psicótico com antipsicóticos de injetável de longa ação?**

Frederico Garcia, Francia. Pág. 7

**Manejo do primeiro episódio psicótico com antipsicótico de ação prolongada (LAI): superando paradigmas**

Felipe de Medeiros Tavares, Brasil. Pág. 10

### Novedades seleccionadas

**A ezetimiba atua sobre a proteína NPC1L1 intestinal e hepática reduzindo os níveis de colesterol**  
Diabetes & Metabolism Journal. Pág. 12

**Donepezila: segurança cardiovascular superior, devido à sua seletividade**  
Clinical Chemistry. Pág. 14

**O etoricoxibe possui ação analgésica superior à do celecoxibe na cirurgia artroscópica do joelho**  
BMC Musculoskeletal Disorders. Pág. 16

**Segurança cardíaca da donepezila em pacientes idosos com doença de Alzheimer**  
Internal Medicine. Pág. 18

**Pramipexol em dose única diária para o tratamento da doença de Parkinson idiopática inicial e avançada: Implicações para os pacientes**  
Neuropsychiatric Disease and Treatment. Pág. 19

**Redução do risco cardiovascular em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: papel potencial da ezetimiba**  
Digestive Diseases and Sciences. Pág. 22

Eventos recomendados. Pág. 25

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 5, Número 1 - Diciembre 2016

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

**Farmacología Clínica**  
Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),  
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,  
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

**Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Bases:**

Pág. 12 - Beto Martínez, «El Banquete», acrílico sobre tela, 2009; pág. 14 - Jaime Gallardo, «Desde la parte inferior del corazón», técnica mixta sobre madera; pág. 16 - Marco Rocha, «Cirugía», óleo sobre tela, 2008; pág. 18 - Rossy Faisal, «Pendiendo de un hilo», técnica mixta, 2008; pág. 19 - Luciano Padici, «No sirve», arte digital; pág. 22 - Mauricio Silerio, «Amor e infierno», óleo sobre tela, 2015.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

## Tratamento com palmitato de paliperidona mostra-se superior na recuperação de paciente

### *The treatment with paliperidone palmitate shows higher patient recovery*

Geder Grohs

Médico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Psiquiatra, Universidade Complutense de Madrid; Mestre pela Universidade Federal de Santa Catarina; Preceptor da Residência de Psiquiatria de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.</p>

Logo que entramos no hospital, a enfermeira nos informou que, na madrugada, havia internado uma paciente que ficaria aos cuidados de nossa equipe. Ainda um pouco sedada pela medicação que recebera na admissão, JAC pouco falava e parecia estar bastante desconfiada e assustada. Assim, inicialmente, a história dessa senhora nos foi contada pela irmã e pelo ex-marido.

No relato da internação constava que a paciente fora trazida pelo SAMU, na companhia da irmã e de uma funcionária do conselho tutelar. Horas antes, seu carro havia colidido fortemente, e o filho de 3 anos estava com ela. Ninguém se ferira, mas a paciente saiu a caminhar entre os carros, de costas, clamando por satanás e gritando de forma incompreensível. Dados o quadro, a história pregressa de JAC, sua total ausência de crítica e o grau de agitação psicomotora que apresentava, o plantonista considerou que ela oferecia riscos à própria integridade e à de terceiros. Assim, não lhe restou alternativa a não ser interná-la, apesar da notória superlotação do hospital.

### História

A irmã informou que não conhecia casos de transtorno mental em familiares consanguíneos próximos e que JAC era a mais jovem de três irmãs. Seu pai era funcionário em um comércio de bairro e sua mãe cuidava da casa e das filhas. Não havia relatos de problemas durante a gestação, no parto (normal) ou no desenvolvimento psicomotor da paciente. A renda da família mal dava para as necessidades básicas, mas seus membros nunca passaram por situação de penúria, nem consta que houvesse problemas de relacionamento em casa. Ela entrou para a escola na idade habitual e era uma aluna regular, em termos de notas, mas, diferentemente de suas irmãs, tinha pouco relacionamento com colegas e professores, dando a impressão de ser bastante tímida. Completou o segundo grau em tempo hábil e começou um curso técnico de radiologia, que não concluiu porque nesse meio-tempo se casou e mudou-se para a cidade do esposo. Lá passou a trabalhar com ele em um pequeno comércio próprio de aviamentos.

Aos poucos foi perdendo o contato com sua família de origem e tornando-se cada vez mais reclusa e ciumenta, o que levava a brigas frequentes entre o casal. Aos 24 anos deu à luz seu filho, e o ciúme se intensificou (por exemplo, achava que o esposo estaria tendo um caso com a vizinha, de 89 anos). Já não conseguia trabalhar nem cuidar do filho. As coisas que ela dizia foram ficando gradativamente mais sem nexo, até que começou a rir e a falar sozinha. Na ocasião, seu esposo a levou à policlínica de sua região. Ali se chegou ao diagnóstico de esquizofrenia e foi receitada a dose de 3 mg/dia de risperidona. A paciente foi encaminhada para um serviço de saúde próximo de casa. Conta-se que JAC melhorou em menos de um mês e que, por sentir-se melhor e pelo fato de sua consulta haver sido agendada para dali a mais de dois meses, parou com o tratamento no mês seguinte. Paulatinamente os sintomas foram voltando; nesse ínterim, a paciente passou a fazer queixas na delegacia da mulher, acusando seu esposo de praticar atos libidinosos com o filho enquanto lhe dava banho. Isso resultou na separação do casal, ficando a paciente com a guarda da criança. Mãe e filho começaram a viver de uma pensão arbitrada. Logo, com a piora dos sintomas, o descuido com a higiene e o emagrecimento de ambos (segundo relato da paciente, não comiam qualquer coisa, pois ela acreditava que queriam envenená-los), ficou claro que algo não estava bem. O conselho tutelar foi acionado e a guarda da criança passou para a avó paterna. Assim se seguiu até a véspera da hospitalização, quando a paciente pegara o filho para dar uma volta de carro.

### Achados

Não foram encontradas alterações na avaliação clínica, neurológica nem laboratorial. Também não havia a presença de álcool, drogas ou medicamentos que pudessem estar causando sintomas mentais.

Além de aparentar mais idade, do seu emagrecimento e do descuido com a higiene, ficava evidente a desconfiança da paciente. Quando não estava agredindo verbalmente, deixava transparecer sua dificuldade em modular e adequar os afetos. Entre falas incompreensíveis, confidenciou-nos que ouvia vozes que zombavam dela e a ameaçavam. Eram “aqueles que queriam me matar envenenada, para profanar meu corpo”... e que muitas vezes “mexiam aqui e me faziam sentir coisas”, disse a paciente apontando para os seus genitais.

### Curso

Dado o diagnóstico de esquizofrenia, a paciente passou a ser medicada com 7.5 mg de haloperidol, mais 25 mg de prometazina à noite. Na terceira semana, já demonstrava melhora significativa: “Era tudo coisa da minha cabeça”, dizia. Mas apresentou um quadro de distonia aguda, que resultou

no uso de biperideno por dois ou três dias e na troca do haloperidol por 3 mg de risperidona. Próximo de completar um mês de internação, a paciente teve alta e saiu acompanhada da irmã, com uma consulta agendada no ambulatório de esquizofrenia da residência para dali a nove dias.

Não completou uma semana e JAC estava novamente internada, com um quadro muito parecido com o anterior. Segundo sua irmã, ela não fez uso da medicação que lhe havia sido dada por ocasião da alta e ainda havia procurado o ex-marido para discutir sobre o que ela acreditava ser o abuso com o filho. Foi então medicada mormente com 5 mg/dia de risperidona. Quando estava completando um mês dessa segunda internação, JAC já se encontrava bastante melhor. Todavia, a compreensão crítica da paciente com relação ao fato de ter uma doença (e consequentemente ter de tratá-la) era nula. Devido ao histórico de não adesão ao tratamento, à distonia que teve com o haloperidol e à boa resposta à risperidona, optamos por iniciar a terapia com palmitato de paliperidona: 150 mg no primeiro dia, seguidos de 100 mg uma semana depois (ambas as vezes no deltoide).

Um mês depois, os sintomas positivos haviam praticamente desaparecido, mas o juízo da paciente acerca de sua doença permanecia praticamente nulo (apenas dizia “ter tido” uma doença mental, na expectativa de sair logo do hospital). Estava tolerando bem a medicação, e a dose foi ajustada para 100 mg/mês. Feita a injeção no glúteo, a paciente teve alta.

Ao longo dos 64 dias da segunda hospitalização, a equipe conseguiu esclarecer um pouco melhor a irmã e o ex-esposo da paciente sobre a doença, o que, somado ao esbatimento dos sintomas, contribuiu para uma reaproximação do casal.

Desde a alta, há mais de dois anos, a paciente tem parecido mensalmente ao ambulatório de esquizofrenia e outras psicoses da residência, ocasião em que lhe é aplicada a medicação e em que participa de um grupo aberto de pacientes.

Pouco após sua alta, JAC foi espontaneamente retirar as queixas de abuso contra o ex-marido, mas os trâmites para isso (por razões que não cabe aqui discorrer) são bem mais complicados do que para prestar a queixa. Apenas recentemente o processo foi encerrado.

Cerca de quatro meses depois da alta, ela e o ex-esposo voltaram a viver juntos; a reaproximação e a modulação dos afetos com o filho já eram evidentes. Nessa época também voltou a trabalhar no comércio da família, atendendo o público sem problemas. Mais recentemente, além de se manter trabalhando, JAC, agora com quase 30 anos, reingressou em um curso técnico de radiologia.

No sétimo mês de acompanhamento ambulatorial, a dose do palmitato de paliperidona foi reduzida de 100 mg para 75 mg/mês, pois a paciente apresentava um trismo discreto. Outros seis meses se passaram, e a expectativa era encontrar a menor dose necessária para o tratamento. O palmitato de paliperidona foi reduzido de 75 mg para 50 mg/mês. Essa tentativa fracassou, pois o ciúme, ainda que muito discreto, voltou a aparecer, e a paciente começou a ter dificuldade para se organizar nas tarefas do dia a dia: “Coisas que havia pouco eu fazia sem ter que pensar”, disse a paciente, pedindo que se retornasse à dose anterior da medicação.

## Discussão

Esse caso é rico e pode trazer ensinamentos a médicos, pacientes e a seus familiares. Nele, fica evidente que o fato de JAC não ter feito um tratamento adequado, quando surgiram os primeiros sintomas, custou-lhe uma década de vida. Nesse período lançou mão de recursos judiciais bem como do conselho tutelar; utilizou o SAMU por duas vezes e os serviços hospitalares especializados por mais de noventa dias. Afora esse ônus para a sociedade, existiram custos pessoais imponderáveis, por exemplo, por várias vezes pôs em risco

sua vida e a de seu filho, rompeu seu matrimônio, deixou de trabalhar... ou seja, sofreu e causou sofrimento.<sup>1</sup>

Do ponto de vista clínico, não parece haver dúvida quanto ao diagnóstico de esquizofrenia:<sup>2,3</sup> além de a idade de início dos sintomas e o curso da doença serem os mais típicos, durante a fase aguda (o surto) eram evidentes alterações psicopatológicas que acometem com frequência pacientes nesse quadro. O ciúme, que inicialmente poderia ser apenas uma vivência comum de suspeita de infidelidade amorosa, evoluiu para uma convicção, que não cedia nem com a apresentação de provas ou argumentações lógicas em contrário, ou seja, transformou-se em uma vivência delirante.<sup>4</sup> Ver o marido dando banho no filho também se tornou uma percepção delirante de atos libidinosos. A sensação de que mexiam em sua genitália é uma alucinação cinestésica dentro da mesma temática –a sexualidade. As alucinações auditivas (de vozes que debochavam dela e a ameaçavam) contribuíram para engendrar um delírio persecutório, que levou a alterações de comportamento como a restrição na alimentação, dela e do filho (pelo medo do envenenamento). A volta de carro com o filho (que resultou em um acidente), soube-se depois, foi, na visão da paciente, uma fuga desesperada desses perseguidores. Outras alterações de comportamento, tais como rir ou falar sozinha, estavam relacionadas a alucinações auditivas. O franco descuido com a higiene denotava uma vivência que desconsiderava a realidade externa e objetiva, na qual a mente da paciente ficava à mercê de seu conturbado mundo interno (uma produção autista do pensamento). Observava-se também a dificuldade da paciente em externar e modular os afetos de forma adequada.

Ao que se sabe hoje, a esquizofrenia é uma doença que resulta da interação de fatores genéticos (que podem ser herdados em maior ou menor grau) com estressores ambientais (que também podem variar em número e intensidade). Quanto maior a suscetibilidade biológica, menos estressores se fazem necessários para o aparecimento da doença. E vice-versa. Com relação à suscetibilidade biológica herdada, a ciência ainda tem pouca informação a oferecer. Entretanto, podemos agir sobre alguns fatores ambientais que contribuem para o afloramento do quadro. Por exemplo: evitar infecções virais no primeiro trimestre de gravidez, evitar partos traumáticos, dizer aos adolescentes que para muitos deles não existem “drogas leves”, etc. Há mais de meio século, a medicina oferece fármacos que ajudam no controle dos sintomas. Antes do fim do século passado, já se sabia que, quanto mais tempo uma pessoa estiver em surto (ou quanto mais surtos tiver), pior será o seu prognóstico. Ou seja, esse estado de sintomatologia descontrolada pode ser causador de alterações neuroquímicas potencialmente irreversíveis. Também sabemos que parar, falhar ou mesmo diminuir a dose do antipsicótico (sem um acompanhamento psiquiátrico) aumenta em muito o risco de uma recaída.<sup>5,6</sup> JAC recebeu medicamentos eficazes desde o seu primeiro atendimento, mas faltou efetividade. Sua falta de juízo crítico acerca da enfermidade, mesmo quando havia melhorado do surto, fazia com que parasse com o tratamento. Há que perguntar: se essa paciente tivesse recebido um tratamento efetivo, desde o início, o desenrolar dos fatos teria sido o mesmo?<sup>7</sup> Raciocínio semelhante vale para a orientação, o esclarecimento e a psicoeducação, que tiveram um importante papel na reagregação dessa família, mas que só foram realizados de forma mais satisfatória depois de um longo período de tempo.<sup>8</sup>

Entendemos que, para qualquer um, é difícil aceitar o fato de ter uma enfermidade, ainda mais em se tratando de uma doença que não aparece em exames de laboratório ou de imagem. Ademais, muitas vezes na esquizofrenia, entre os primeiros sintomas a se manifestar, pode estar a incapacidade de um juízo crítico sobre si mesmo.<sup>9</sup> Somem-se a isso tudo as dificuldades de acesso a serviços especializados em todos os níveis e o preconceito da sociedade e do próprio pa-

ciente com relação aos transtornos mentais.<sup>10-12</sup> Preconceito esse frequentemente fomentado por filmes, séries e notícias sensacionalistas da mídia.

Foi-se o tempo em que o doente mental grave era visto como um poeta incompreendido ou como alguém que não

se resigna à ordem ideológica, econômica e política da sociedade. A visão de que o tratamento psiquiátrico só aprisiona e enquadra o paciente também está ultrapassada. O que aprisiona é a psicose, por alterações neuroquímicas sobre as quais ainda temos muito para descobrir.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016

Indexado na SIIC Data Bases:

[http://www.siicalud.com/pdf/cc\\_esquizofrenia\\_80816.pdf](http://www.siicalud.com/pdf/cc_esquizofrenia_80816.pdf)

Edição em Português feita pela SIIC Brasil.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Cómo citar este artículo

Grohs G. Tratamento com palmitato de paliperidona mostra-se superior na recuperação de paciente. Claves Farmacología Clínica 4(4):4-6, Dic 2016.

#### How to cite this article

Grohs G. The treatment with paliperidone palmitate shows higher patient recovery. Claves Farmacología Clínica 4(4):4-6, Dic 2016.

#### Referências bibliográficas

1. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC, Chauhan D, Murthy V, Toumi M, Cadi-Soussi N. Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. *J Psych Res* 2014.
2. 10ª Classificação Internacional de Doenças e Agravos à Saúde (CID10). [[www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f20\\_f29.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f20_f29.htm)]. Acessado em 20 de Abr. de 2016].
3. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 150(1):3-10, 2013.
4. Dalgalarondo P. Psicopatologia e semiologia dos

transtornos mentais. Artmed Editora; 2009.

5. Kahn, et al. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*; 2015.
6. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia seminar. *Lancet*, 2016.
7. Millan, Mark J, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2016.
8. Bäuml J, et al. Psychoeducation Improves Compliance and Outcome in Schizophrenia Without an Increase of Adverse Side Effects: A 7-Year Follow-up of the Munich PIP-Study. *Schizophr Bull*, 2016.
9. Noordraven EL, et al. Depot-medication compliance for patients with psychotic disorders: the im-

portance of illness insight and treatment motivation. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016.

10. Colori S. Fear, Faith, Hope, and Courage. *Schizophrenia Bull Advance Access published January 31, 2016* ([schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/early/2016/01/31/schbul.sbw004.full.pdf+html](http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/early/2016/01/31/schbul.sbw004.full.pdf+html))
11. Oles SK, et al. The relationship between hope and patient activation in consumers with schizophrenia: Results from longitudinal analyses. *Psych Res*, 2016.
12. Yanos PT, et al. Pathways Between Internalized Stigma and Outcomes Related to Recovery in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psych Serv*, 2015.

# ¿É possível fazer o tratamento de um primeiro episódio psicótico com antipsicóticos de injetável de longa ação?

*Is it possible to treat a first psychotic episode with long-acting injectable antipsychotics?*

**Frederico Garcia**

Professor, Departamento de Saúde Mental, UFMG; Coordenador do Centro de Referência em Drogas, UFMG; Doutor em Medicina Celular e Molecular pela Universidade de Rouen, França

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

+ Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y  
referencias profesionales del autor.

## Introdução

O primeiro episódio psicótico é um momento clínico de grande importância na vida do paciente acometido por esquizofrenia. O surgimento dos sintomas positivos -delírio e alucinação- produz muita ansiedade e causa, em boa parte dos pacientes, uma grande inquietação, uma sensação de estranheza e mal-estar. Neste primeiro momento de sua doença, o paciente, apresenta uma baixa percepção da doença mesmo tendo toda a sua capacidade cognitiva preservada. Isto faz com que, ainda que ele se sinta aliviado com o tratamento, ele apresente, muito frequentemente, uma baixa adesão ao tratamento farmacológico oral.

Várias modificações neurobiológicas em pacientes com esquizofrenia, como uma perda de substância branca, a modificação de receptores e uma perda neuronal, foram descritas nos últimos anos.<sup>1</sup> Estas modificações parecem ser diretamente proporcionais ao tempo de duração da doença e da falta de tratamento antipsicóticos. A trágica resultante destas modificações é uma perda cognitiva e funcional que pode limitar a vida do paciente, diminuir sua qualidade de vida, e dificultar o seguimento do tratamento.

Vários estudos e consensos reforçam a necessidade de se iniciar e de se manter um tratamento antipsicótico eficaz e seguro para os pacientes que tenham seu primeiro episódio psicótico.<sup>2</sup> Apesar disto a adesão completa ao tratamento não acontece em média em 58% dos pacientes com esquizofrenia e por isso ela continua sendo uma limitante importante para conseguirmos reduzir as consequências negativas da esquizofrenia na vida e na funcionalidade de nossos pacientes.<sup>3</sup>

Os antipsicóticos de longa duração, como o haloperidol decanoato, o flupentixol, a risperidona e o palmitato de paliperidona são opções para o tratamento de pacientes com quadros crônicos de esquizofrenia como aqueles que apresentam muitos sintomas negativos, sobretudo os pacientes que apresentam uma baixa adesão ao tratamento.<sup>4</sup> A utilização dos antipsicóticos injetáveis de longa ação acaba sendo reservada aos pacientes com perdas cognitivas significativas e aos quais se atribui uma baixa capacidade de percepção da doença e por isso do seguimento do tratamento.

Uma questão que surge é se seria possível assegurar o tratamento antipsicótico do paciente no primeiro episódio, utilizando um antipsicótico atípico. Tal medida, além de garantir uma boa adesão neste primeiro momento crítico da história clínica do paciente, poderia diminuir o risco de perdas cognitivas ao longo de sua vida e preservar a sua funcionalidade e potencialidades, sobretudo naqueles pacientes que ainda são jovens.

## Caso clínico

Neste relato de caso descreveremos o caso clínico de um paciente no primeiro episódio psicótico em que a escolha terapêutica foi a utilização de um antipsicótico de longa ação. Descreveremos também os ajustes terapêuticos necessários ao longo de seu tratamento.

O Sr. BS tem 26 anos, é solteiro, engenheiro e está desempregado. Chegou ao consultório encaminhado por um neurologista porque apresentava um quadro psicótico que não respondeu ao uso de risperidona 4 mg ao dia. O paciente veio acompanhado pela mãe que informou que há aproximadamente dois meses após a demissão o Sr. BS. se isolou, passou a apresentar atitudes estranhas e ela o observou conversando sozinho quando tomava banho (Figura 1).

Ao exame clínico o Sr. BS estava ansioso, com uma atitude desconfiada. Tinha uma apresentação desleixada, fâcies atípica e um biótipo longilíneo. Durante a consulta sussurrava e mantinha uma posição de escuta em alguns momentos.

O discurso era lentificado, minucioso, dizia que: "... Não tenho nada a não ser a minha família que está arruinando a minha vida e quer controlar a minha mente"... "Todas as noites eles se reúnem na minha cabeça para decidir a minha vida, me criticar e dizer o que eu devo fazer...". Apresentava pseudoalucinações auditivas com conteúdo de crítica e vozes de comando e a consciência-do-eu era marcada por uma perda da unidade, da atividade, e dos limites do eu. O paciente tinha pouca crítica do que estava acontecendo.

O paciente afirmou que a ansiedade e os sintomas surgiram há aproximadamente três meses. Queixava-se de insônia, angústia e perda do apetite.

Na história progressiva havia apenas uma fratura do braço direito. Na história familiar haviam dois tios paternos diagnosticados com esquizofrenia e um primo que suicidou num contexto desconhecido.

Consultou um neurologista amigo da família que havia prescrito a risperidona há 10 dias. O paciente informou que tomou a medicação por alguns dias, mas como a medicação diminuiu sua ansiedade preferiu tomar só quando "fosse necessário". Apresentava pouco insight sobre seus sintomas e sua doença.

O quadro clínico e o tempo de evolução da sintomatologia permitem evocar a hipótese diagnóstica de um primeiro episódio de uma esquizofrenia paranoide.

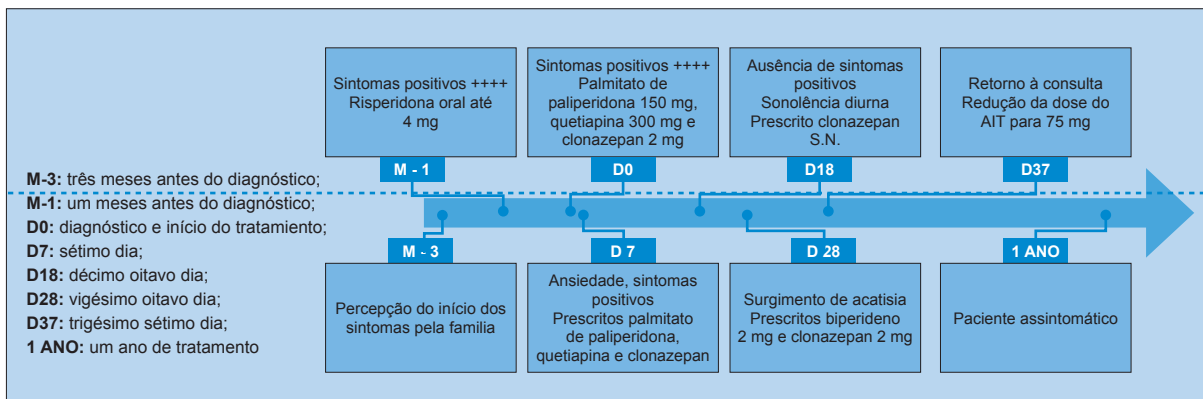


Figura 1. Linha do tempo que expõe os sintomas e o tratamento prescrito ao paciente.

Após alguma negociação o paciente aceitou um tratamento injetável e aplicou-se uma ampola de palmitato de paliperidona 150 mg por via intramuscular (i.m.) no músculo deltoide e prescreveu-se quetiapina 300 mg ao deitar e clonazepam 2 mg em caso de ansiedade. A mãe do paciente aceitou acompanhar a medicação oral nos dias que se seguiram.

No sétimo dia após a primeira consulta o paciente retornou dizendo que ainda estava muito ansioso, mas que conseguia dormir melhor com a quetiapina e o clonazepam. Ainda descrevia ter alucinações auditivas, com menos frequência e intensidade. Dizendo-se um pouco melhor relutou, mas acabou aceitando a segunda injeção e foi feita uma ampola de palmitato de paliperidona 100 mg i.m.

Na terceira consulta, 18 dias após o início do acompanhamento, o paciente informou se sentir melhor, apesar de ter muita sonolência durante o dia. Afirmou não mais precisar do clonazepam desde a última consulta. Foi interrompida a quetiapina e o clonazepam foi prescrito somente em caso de ansiedade.

No 28º dia após o início do acompanhamento o Sr. BS disse estar sentindo as pernas inquietas, como se estivesse se sentindo sem lugar, há cinco dias estava precisando tomar o clonazepam 2 a 3 vezes ao dia sem uma melhora significativa.

Não apresentava mais sintomas positivos. Considerando-se a possibilidade do paciente estar desenvolvendo um quadro de acatisia, optou-se por prescrever biperideno 2 mg e clonazepam 2 mg meio comprimido pela manhã e um ao deitar.

Após o 37º dia após o início do acompanhamento, o paciente retornou para fazer a sua consulta. Ele não mais apresentava sintomas positivos e os sintomas sugestivos da acatisia haviam desaparecido. Considerando a melhora optou-se por prescrever uma ampola de palmitato de paliperidona 75 mg i.m. O paciente está há doze meses estável com esta dosagem e começa a apresentar uma melhor percepção do que lhe aconteceu.

## Discussão

Neste relato de caso descrevemos o tratamento de um paciente recentemente diagnosticado com esquizofrenia, que tolerou o tratamento inicial com risperidona e que optou por prescrever o palmitato de paliperidona injetável, visando assegurar o bom seguimento do tratamento. Como foi descrito, o paciente tolerou bem a medicação após o ajuste da dose a partir da terceira injeção em razão do surgimento de uma acatisia leve.

Destacamos que em um primeiro episódio de esquizofrenia temos como objetivos principais:

- Reduzir o tempo entre o início do tratamento e o desaparecimento dos sintomas positivos.
- Aliviar a ansiedade, a insônia e evitar comportamentos inadequados ou de risco.
- Evitar efeitos colaterais, sobretudo motores.
- Psicoeducar
- Formar um vínculo
- Estabelecer um plano terapêutico junto ao paciente

O uso de antipsicóticos injetáveis de longa duração tem sido reservado aos pacientes com história clínica de cronicidade e de múltiplas falhas terapêuticas aos tratamentos orais. Esta prática além de não ser baseada em evidências desconsidera a possibilidade de se obter boas respostas terapêuticas em pacientes nos primeiros episódios psicóticos tratados com antipsicóticos injetáveis de longa ação.

A superioridade do uso da paliperidona injetável em relação à medicação oral em pacientes com um diagnóstico recente de esquizofrenia (1 a 5 anos), já foi demonstrada em um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Neste estudo o tempo até a primeira recaída foi quase o dobro e o risco relativo de recaídas diminuiu de 29.4% no grupo tratado com a medicação injetável quando comparado ao grupo tratado com a medicação oral.<sup>5</sup> Um outro ensaio clínico randomizado duplo-cego, acompanhou pacientes com esquizofrenia com um problema judicial durante 15 meses e mostrou uma superioridade do palmitato de paliperidona em relação aos antipsicóticos orais na prevenção de recaídas e de encarceração.<sup>6</sup>

Do ponto de vista farmacoeconômico, um estudo francês comparou vários tratamentos injetáveis de longa ação e tratamentos orais. Este estudo aponta em direção a uma vantagem do ponto de vista econômico no tratamento de pacientes com esquizofrenia com antipsicóticos injetáveis de longa ação em relação a medicação oral. O modelo aponta que a resultante é uma menor taxa de recaídas, de reinternação, de descontinuação do tratamento e de complicações clínicas a serem tratadas.<sup>7</sup>

No caso do nosso paciente a escolha terapêutica deu-se pela severidade do quadro clínico, pela prévia utilização da risperidona, o que nos dá segurança para introdução da medicação e injetável e pela má adesão ao tratamento oral para o paciente. O tratamento injetável certamente assegurou o seguimento do tratamento e permitiu a equipe clínica de trabalhar com o paciente outros aspectos da sua doença que permitem a ele de assegurar sua funcionalidade e cognição.

**Cómo citar este artículo**

García F. ¿É possível fazer o tratamento de um primeiro episódio psicótico com antipsicóticos de injetável de longa ação? Claves Farmacología Clínica 4(4):7-9, Dic 2016.

**How to cite this article**

García F. Is it possible to treat a first psychotic episode with long-acting injectable antipsychotics? Claves Farmacología Clínica 4(4):7-9, Dic 2016.

**Referências bibliográficas**

1. Knochel C, et al. White matter abnormalities in the fornix are linked to cognitive performance in SZ but not in BD disorder: An exploratory analysis with DTI deterministic tractography. *J Affect Disord* 201:64-78, 2016.

2. Hasan A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and

management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14:2-44, 2013.

3. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 49:196-201, 1998.

4. Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? *CNS Spectr* 19:3-5, 2014.

5. Schreiner A, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res* 169:393-399, 2015.

6. Alphs L, Bossie C, Mao L, Lee E, Starr HL. Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement. *Early Interv Psychiatry*, doi:10.1111/eip.12271; 2015.

7. Druais S, et al. Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 34:363-391, 2016.





# Manejo do primeiro episódio psicótico com antipsicótico de ação prolongada (LAI): superando paradigmas

## Management of the first psychotic episode with long-acting antipsychotic: overcoming paradigms

Felipe de Medeiros Tavares

Médico psiquiatra Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria; Especialista em Psicogeriatria pela ABP/AMB; Mestre pelo IMS-UERJ, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.</p>

Os modernos protocolos clínicos em psiquiatria<sup>1</sup> orientam que, no tratamento psicofarmacológico da esquizofrenia, os antipsicóticos “atípicos” ou de “segunda geração” constituem-se em abordagens de primeira linha. Além de atuarem sobre os sintomas positivos e negativos, eles possuem propriedades neuroprotetoras e melhoram os sintomas cognitivos, favorecendo, assim, o retorno à funcionalidade<sup>2</sup>.

O desafio do psiquiatra é garantir a adesão ao tratamento instituído, uma vez que os pacientes esquizofrênicos tendem a abandoná-lo, mormente no início da terapêutica. A interrupção do uso do antipsicótico traz inúmeras consequências à vida do indivíduo, como a deterioração da sua capacidade funcional, o declínio das funções cognitivas e a redução da evolução clínica. Diversos estudos mostram que a manutenção do tratamento por longo prazo é imperiosa para evitar recaídas e agravamento da condição clínica<sup>3</sup>.

Nesse âmbito, os antipsicóticos atípicos de ação prolongada constituem-se em valiosos instrumentos terapêuticos, uma vez que, além de favorecer a adesão ao tratamento, provocam menos efeitos adversos quando comparados com antipsicóticos de primeira geração<sup>4</sup>.

No presente caso, descrevemos como o palmitato de paliperidona pode ser utilizado com segurança, em monoterapia, já a partir do primeiro episódio psicótico.

### Descrição

Trata-se de paciente de 18 anos com diagnóstico de esquizofrenia estabelecido em 2013. Em seu primeiro atendimento, demonstrava perplexidade e olhar fixo e relatava confusão dos pensamentos e dos sentimentos. Manifestava diminuição do desempenho escolar e social e tendência à prostração. Apresentava discurso baseado em delírios bizarros, referindo-se a uma perseguição pelos vizinhos, que estariam tramando coisas contra ele. Ouvia vozes alucinatórias de pessoas que faziam comentários sobre o seu comportamento. Reagia de modo agressivo quando os familiares tentavam removê-lo da ideia de que algo estaria sendo tramado contra ele. Isolou-se dos amigos por acreditar que eles desenvolviam planos para matá-lo. Deixou de sair à rua e terminou um relacionamento de dois anos devido às desconfianças delirantes que surgiram em relação à fidelidade da

namorada. Na entrevista, verificou-se que seu afeto estava achatado e que ele se mostrava desatento e com dificuldade de evocar memórias, além de malogro no desempenho acadêmico. As alterações comportamentais dos últimos meses surpreenderam os familiares, que jamais o viram agindo daquela maneira.

### História pessoal

Vive com os pais e dois irmãos numa cidade do agreste nordestino. Até apresentar o quadro descrito, tinha uma vida pacata e trabalhava como comerciante; mantinha bons relacionamentos sociais e familiares e um relacionamento afetivo com uma jovem da mesma idade. Os familiares começaram a notar alterações no seu comportamento desde há aproximadamente seis meses, quando o jovem passou a ter conflitos com o patrão e ficou agressivo, o que o levou à demissão.

### História familiar

Familiares relatam que há diversos casamentos consanguíneos em várias gerações da família.

Descrevem casos de parentes com perturbações comportamentais, como crises de frangofilia, agitação psicomotora e atividade delirante, bem como membros com diagnóstico de esquizofrenia.

### Evolução

Propôs-se o tratamento em nível ambulatorial, uma vez que os familiares não concordaram com a internação psiquiátrica do paciente e se dispuseram a prestar os mesmos cuidados em domicílio. Iniciou-se o uso do antipsicótico atípico risperidona, na dose de 6 mg/dia, associado a 2 mg/dia de clonazepam. Nos primeiros dias, o paciente utilizava corretamente os medicamentos, entretanto, passou a recusá-los, cuspiendo os comprimidos e tornando-se agitado quando os familiares tentavam administrá-los. No segundo atendimento, identificou-se que o paciente se mantinha com o afeto embotado, com déficits cognitivos, ouvia vozes alucinatórias perturbadoras e tinha insônia. Seu *insight* permanecia alterado. Propôs-se o uso de antipsicóticos de ação prolongada (LAI) em substituição aos medicamentos por via oral, em virtude da não adesão ao tratamento. O paciente e a família aquiesceram, e iniciou-se a aplicação do palmitato de paliperidona, em monoterapia. A primeira aplicação foi de 150 mg, aplicada no deltoide esquerdo. Após oito dias, aplicou-se a segunda dose, de 100 mg, no deltoide contralateral.

Na segunda semana de tratamento com palmitato de paliperidona, o paciente reagiu favoravelmente, demonstrando importante melhora do tônus afetivo, com encadeamento do pensamento. Passou a se alimentar melhor, reduziu consideravelmente a desconfiança e sentia-se mais disposto. Vol-

tou a jogar bola com os amigos e a conversar com vizinhos e familiares de modo apropriado.

Trinta dias após a segunda ampola, fez-se a aplicação, no glúteo, a dosagem de manutenção do palmitato de paliperidona foi estabelecida em 75 mg, sendo aplicada 30 dias após a segunda dose. O paciente retomou os estudos e começou a elaborar planos para o futuro.

### Desfecho

Descreve-se o caso de um paciente com diagnóstico de esquizofrenia que logrou importante melhora clínica por meio do uso do antipsicótico atípico de ação prolongada (LAI) palmitato de paliperidona em monoterapia. Após 36 meses de tratamento, ele se mantém estável, tendo retomado o convívio social, os estudos e a funcionalidade. A dose de manutenção foi estabelecida em 75 mg, com aplicação a cada trinta dias. O único efeito colateral referido pelo paciente no

início do tratamento foi cefaleia de leve a moderada intensidade, que remitiu em poucos dias. Os exames complementares realizados no período não revelaram anormalidades. Desde o início da terapêutica com a paliperidona, a internação não se fez necessária e não houve mais recaídas.

### Comentários Finais

Descreveu-se um caso de primeiro episódio psicótico cuja abordagem se deu por meio de antipsicótico atípico de ação prolongada (LAI) em paciente que não aderiu à terapêutica por via oral. O caso descrito é corroborado por estudos da literatura<sup>5-7</sup>, que recomendam os LAI's não apenas para pacientes com agravamento clínico ou que sejam refratários.

Além de favorecer a adesão ao tratamento, o LAI palmitato de paliperidona contribui para a redução das recaídas e reinternações, sendo considerado custo-efetivo<sup>8-10</sup> de acordo com modernas pesquisas na área de esquizofrenia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
 Indexado na SIIC Data Bases:  
[http://www.siic.salud.com/pdf/cc\\_esquizofrenia\\_80816.pdf](http://www.siic.salud.com/pdf/cc_esquizofrenia_80816.pdf)  
 Edição em Português feita pela SIIC Brasil.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Cómo citar este artículo

de Medeiros Tavares F. Manejo do primeiro episódio psicótico com antipsicótico de ação prolongada (LAI): superando paradigmas. Claves de Farmacología Clínica 5(1):10-11, Dic 2016.

#### How to cite this article

de Medeiros Tavares F. Management of the first psychotic episode with long-acting antipsychotic: overcoming paradigms. Claves de Farmacología Clínica 5(1):10-11, Dic 2016.

### Referências bibliográficas

- Llorca PM, Abbar M, Courtet P, et al. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
- Désaméricq G1, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;70(2):127-34.
- Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):408-14. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.001. Epub 2013 Aug 21.
- Leucht S, Corves C, Arnter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
- Castro-Costa, E. Antipsicóticos de depósito e manejo do paciente esquizofrênico resistente à medicação. In: Associação Brasileira de Psiquiatria; Nardi AE, Silva AG, Quevedo JL, organizadores. PROPSIQ Programa de Atualização em Psiquiatria: Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. P. 131-42. (Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 4).
- Schreiner A, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1-3):393-9.
- Ithman, M; Beck, N; Lauriello, J. Paliperidone long-acting injection. In Haddad, P. Antipsychotic long-acting injection. 2ª ed. Oxford, 2016. 171-181 p.
- Alphs L, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015 May;76(5):554-61.
- Stahl, S. M. *Prescribe's Guide*. Cambridge: Cambridge University, 2014 [acessado em 01 de Mai. de 2016]. Disponível em: [www.stahlonline.cambridge.org](http://www.stahlonline.cambridge.org)
- Nishikawa AM, Clark OAC, Pittito L. Cost-Effectiveness Of Paliperidone Palmitate Versus Olanzapine, Quetiapine And Ziprasidone For The Treatment Of Patients With Schizophrenia Under The Brazilian Private Health Care System Perspective. *Value in Health*. 2014;17(3):A217.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

## A ezetimiba atua sobre a proteína NPC1L1 intestinal e hepática reduzindo os níveis de colesterol

Diabetes & Metabolism Journal 37:240-248, 2013



Seúl, Corea del Sur

O colesterol é um componente estrutural essencial para a integridade, permeabilidade e fluidez da membrana celular; é um precursor da síntese dos ácidos biliares, da vitamina D e de hormônios esteroides e também uma importante molécula sinalizadora.

Níveis elevados de colesterol são um fator de risco importante para a doença aterosclerótica coronariana.<sup>1,2</sup> A homeostase do colesterol é regulada pela biossíntese *de novo*, pela absorção intestinal e pela excreção biliar e fecal. O processo de biossíntese de colesterol está bem definido, mas os mecanismos para a absorção e excreção de colesterol não estão totalmente esclarecidos.<sup>3,4</sup> Em 2004, Antman e cols.<sup>5</sup> descobriram que a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) tem papel importante na absorção intestinal do colesterol.

A ezetimiba é o primeiro fármaco inibidor da absorção de colesterol que tem como alvo a NPC1L1.<sup>5,6</sup> Estudos clínicos e em animais demonstraram que o metabolismo do colesterol associado à NPC1L1 tem influência na síndrome metabólica, no diabetes, na obesidade, na doença aterosclerótica coronariana e na esteatose hepática não alcoólica.

A NPC1L1 é uma proteína politópica que consiste de treze domínios transmembranares.<sup>7</sup> Cinco desses domínios detectam esteróis (SSD). O SSD também é encontrado em outras proteínas transmembranares, todas envolvidas no metabolismo do colesterol.<sup>8,9</sup> A ligação do colesterol é feita no domínio N terminal da NPC1L1<sup>10</sup>, resultando na entrada do colesterol.<sup>11</sup>

Diversos estudos demonstraram que o transporte de colesterol dependente da NPC1L1 pode ser regulado pela endocitose mediada por clatrina.<sup>12-14</sup> Em estado estacionário, as proteínas NPC1L1 são encontradas principalmente no compartimento de reciclagem endocítica (ERC). Quando há depleção do colesterol, as proteínas NPC1L1 se movem do ERC para a membrana plasmática.<sup>12</sup> Se houver repleção de colesterol, este será detectado pela NPC1L1 e incorporado à membrana plasmática.<sup>12,13</sup> Posteriormente, ele é internalizado e movido para o ERC.<sup>16</sup> A NPC1L1 é amplamente expressa nos tecidos humanos e está presente principalmente no fígado e no intestino delgado.<sup>5,15</sup>

A NPC1L1 é amplamente expressa no jejuno e íleo proximal e está localizada especificamente na membrana dos enterócitos intestinais, onde ocorre a absorção do colesterol.<sup>5,17</sup> Ratos deficientes em NPC1L1 apresentam redução de 70% da absorção intestinal de colesterol,<sup>5</sup> dessa forma, atenuam a hipercolesterolemia induzida pela dieta.<sup>18</sup> O colesterol é transportado para dentro das células pela NPC1L1.<sup>12,13</sup> Diversos estudos demonstraram que a NPC1L1 tem especificidade pela absorção de esteróis. Os esteróis estão significativamente reduzidos em ratos deficientes em NPC1L1<sup>5,16,19</sup> ou tratados com ezetimiba.<sup>20</sup> A recaptação de fitosteróis também é dependente da NPC1L1, porém a NPC1L1 tem maior afinidade pelo colesterol do que pelos fitosteróis.

Em humanos, há ampla expressão de NPC1L1 no fígado.<sup>5,16,21</sup> O fígado é o principal local em que ocorre a homeostase do colesterol. Nele, há biossíntese de colesterol pela HMG-CoA redutase, liberação de lipoproteínas, armazenamento por esterificação, degradação e a conversão em ácido biliar para a remoção do colesterol, e regulação da absorção intestinal de lipídios.<sup>3,4</sup>

Comparado ao conhecimento sobre a NPC1L1 intestinal, as funções da NPC1L1 hepática ainda são em grande parte desconhecidas. Estudos com ratos que receberam NPC1L1 hepática humana revelaram redução do colesterol no ácido biliar e aumento do colesterol hepático.<sup>21</sup> A ezetimiba diminuiu o colesterol biliar em pacientes com litíase biliar e em ratos.<sup>22,23</sup> Essas observações sugerem que a NPC1L1 pode contrabalançar a secreção biliar de colesterol, evitando a perda de colesterol no transporte para os hepatócitos.

A ezetimiba é o primeiro fármaco de uma nova classe de inibidores seletivos da absorção de colesterol. Ela é absorvida e metabolizada pelo intestino e pelo fígado para seu glicuronídeo.<sup>24</sup> A ezetimiba e seu metabólito inibem a absorção intestinal de colesterol por impedir o transporte de colesterol da luz intestinal para dentro dos enterócitos do intestino delgado,<sup>25</sup> resultando em redução de 15% a 20% do colesterol plasmático.<sup>6</sup>

No fígado, a ezetimiba diminui a entrega de colesterol, com consequente aumento da retirada de colesterol da circulação para os hepatócitos, através da regulação pelo receptor de LDL.<sup>21,26</sup>

Clinicamente foi comprovada a eficácia da ezetimiba no tratamento da hipercolesterolemia. Por muito tempo, a molécula-alvo da ezetimiba não foi identificada. A ezetimiba impede a ligação específica da NPC1L1 e a internalização do colesterol, o que resulta em inibição da recaptação de colesterol no fígado, mediada pela NPC1L1.<sup>13,14,27</sup> Com esses dados, foi demonstrado que a NPC1L1 é um alvo molecular direto da ezetimiba.

Existe forte relação entre níveis elevados de colesterol e a incidência de aterosclerose. O tratamento com ezetimiba e a depleção da NPC1L1 diminuiu significativamente a absorção de colesterol e os níveis plasmáticos de colesterol; com isso, observa-se a inibição do desenvolvimento de aterosclerose.<sup>18,28</sup> A ezetimiba diminuiu significativamente os níveis de LDL-colesterol em indivíduos com hipercolesterolemia.<sup>29,30</sup> Ela também melhora a síndrome metabólica e a esteatose hepática não alcoólica<sup>31-37</sup> e, devido à forte correlação entre a esteatose hepática não alcoólica e a resistência à insulina, constatou-se que a ezetimiba é capaz de promover a redução da resistência à insulina, com melhora da hiperglicemia, que por sua vez ocorre pelo aumento do tamanho pancreático e da massa de células beta, pelo aumento do peptídeo-1 semelhante ao

glucagon (GLP-1) e pela redução da atividade da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) sérica.<sup>38</sup>

A proteína NPC1L1 está envolvida no metabolismo do colesterol e se expressa na membrana intestinal e na membrana hepatocanalicular, mediando a absorção de colesterol e a secreção biliar do colesterol. A NPC1L1 é uma molécula-alvo da ezetimiba, já que o fármaco inibe a recaptação hepática de colesterol dependente da NPC1L1.

➤ Información adicional en  
www.sic.salud.com

#### Referências bibliográficas

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 127:e6-245, 2013.
- Kreisberg RA, Oberman A. Clinical review 141: lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 87:423-437, 2002.
- Chang TY, Chang CC, Ohgami N, Yamauchi Y. Cholesterol sensing, trafficking, and esterification. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22:129-157, 2006.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343:425-430, 1990.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303:1201-1204, 2004.
- García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 102:8132-8137, 2005.
- Wang J, Chu BB, Ge L, Li BL, Yan Y, Song BL. Membrane topology of human NPC1L1, a key protein in enterohepatic cholesterol absorption. *J Lipid Res* 50:1653-1662, 2009.
- Davies JP, Ioannou YA. Topological analysis of Niemann-Pick C1 protein reveals that the membrane orientation of the putative sterol-sensing domain is identical to those of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and sterol regulatory element binding protein cleavage-activating protein. *J Biol Chem* 275:24367-24374, 2000.
- Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, Taipale J, Gong R, Kelley RI, Porter FD, Beachy PA. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet* 33:508-513, 2003.
- Infante RE, Radhakrishnan A, Abi-Mosleh L, Kinch LN, Wang ML, Grishin NV, Goldstein JL, Brown MS. Purified NPC1 protein: II. Localization of sterol binding to a 240-amino acid soluble luminal loop. *J Biol Chem* 283:1064-1075, 2008.
- Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, Infante RE. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. *Cell* 137:1213-1224, 2009.
- Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, Ma Y, Du W, Davis MA, et al. Cholesterol-regulated translocation of NPC1L1 to the cell surface facilitates free cholesterol uptake. *J Biol Chem* 281:6616-6624, 2006.
- Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab* 7:508-519, 2008.
- Brown JM, Rudel LL, Yu L. NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) mediates sterol-specific unidirectional transport of non-esterified cholesterol in McArdle-RH7777 hepatoma cells. *Biochem J* 406:273-283, 2007.
- Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-Pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 65:137-145, 2000.
- Davies JP, Scott C, Oishi K, Liapis A, Ioannou YA. Inactivation of NPC1L1 causes multiple lipid transport defects and protects against diet-induced hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 280:12710-12720, 2005.
- Sane AT, Sinnott D, Delvin E, Bendayan M, Marcil V, Menard D, et al. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res* 47:2112-2120, 2006.
- Davis HR Jr, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Zhu LJ, Graziano MP, et al. Deficiency of Niemann-Pick C1 Like 1 prevents atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:841-849, 2007.
- Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 279:33586-33592, 2004.
- Yu L, von Bergmann K, Lutjohann D, Hobbs HH, Cohen JC. Ezetimibe normalizes metabolic defects in mice lacking ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 46:1739-1744, 2005.
- Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 117:1968-1978, 2007.
- Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 134:2101-2110, 2008.
- Zuniga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 28:935-947, 2008.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergmann AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 44:467-494, 2005.
- Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5:455-462, 2005.

- Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 48:699-708, 2007.
- Petersen NH, Faergeman NJ, Yu L, Wustner D. Kinetic imaging of NPC1L1 and sterol trafficking between plasma membrane and recycling endosomes in hepatoma cells. *J Lipid Res* 49:2023-2037, 2008.
- Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:2032-2038, 2001.
- Assmann G, Kannenberg F, Ramey DR, Musliner TA, Gutkin SW, Veltri EP. Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 24:249-259, 2008.
- Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 58:746-755, 2004.
- Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 584:118-124, 2008.
- Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E1030-1038, 2009.
- Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 581:5664-5670, 2007.
- Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 12:4369-4376, 2006.
- Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, et al. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and NPC1L1<sup>-/-</sup> mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295:G776-783, 2008.
- Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 33:1134-1139, 2010.
- Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 40:613-621, 2010.
- Yang SJ, Choi JM, Kim L, Kim BJ, Sohn JH, Kim WJ, et al. Chronic administration of ezetimibe increases active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control and pancreatic beta cell mass in a rat model of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 407:153-157, 2011.

#### Comentário crítico

**Novas oportunidades para a ezetimiba: como a descoberta da inibição da absorção hepática de colesterol pode auxiliar no tratamento dos pacientes?**

A ezetimiba é o primeiro fármaco inibidor seletivo da absorção de colesterol, impedindo seu transporte para o interior enterócitos, inibindo sua absorção.<sup>1,2</sup> Trata-se de uma molécula segura para o tratamento da hipercolesterolemia, com perfil de segurança semelhante ao do placebo, seja em monoterapia ou associada à estatina.<sup>3</sup> A segurança de seu uso decorre, em grande parte, do fato de a ezetimiba não ser metabolizada pelas enzimas do sistema do citocromo CYP450, o que lhe confere ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas.<sup>3,4</sup>

Do ponto de vista de eficácia, a associação de ezetimiba com uma estatina promove reduções mais significativas do LDL-colesterol do que aumentar a dose da estatina utilizada.<sup>5</sup> Em geral, dobrar a dose da estatina equivale a promover uma redução adicional do LDL-colesterol de apenas 5% a 6%.<sup>4,6</sup> Por outro lado, a associação da ezetimiba reduz o LDL-colesterol de forma semelhante a três aumentos da dose de estatina.<sup>4</sup> Por exemplo, ezetimiba associada à atorvastatina 10 mg promove uma redução do LDL-colesterol semelhante à obtida com a dose máxima (80 mg) de atorvastatina.<sup>5</sup> O efeito se replica com o uso de outras estatinas além da atorvastatina.<sup>6</sup>

Além desta redução marcante no LDL-colesterol, foi publicado recentemente no *The New England Journal of Medicine* o *IMPROVE-IT*, grande estudo que mostrou importante redução de desfechos cardiovasculares como uso da ezetimiba em associação à estatina, quando comparado ao uso isolado de estatina.<sup>7</sup> Nesse estudo foram incluídos mais de 18 mil pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda e que apresentavam níveis de LDL-colesterol entre 50 e 125 mg/dl, se não

fizessem uso de estatina, ou entre 50 e 100 mg/dl, se já estivessem em uso de estatina. Os pacientes que fizeram uso da terapia com ezetimiba atingiram níveis médios de LDL-colesterol de 53.7 mg/dl, em comparação a 69.5 mg/dl com a estatina isolada ( $p < 0.001$ ). Mais importante, a terapia com ezetimiba apresentou razão de risco de 0.936 (IC 95%: 0.89-0.99;  $p = 0.016$ ) e seu uso reduziu a ocorrência de AVC isquêmico em 21% e de infarto do miocárdio em 13%, além de demonstrar reduções consistentes em todos os parâmetros metabólicos.<sup>7</sup> Em adição a esta reconhecida e comprovada ação inibitória em nível intestinal, estudos demonstraram que a ezetimiba também apresenta uma importante atuação hepática.<sup>1,8,9</sup> Esta ação consiste em inibir a reabsorção de colesterol biliar, o que aumenta a retirada de colesterol da circulação, trabalhando de maneira dupla na redução do colesterol no organismo –ao inibir sua absorção e reabsorção entérica e inibindo reduções importantes dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol tanto quando utilizada em monoterapia como quando em uso associado a uma estatina<sup>4</sup>. Quando associada às estatinas, promove maior redução dos níveis de LDL-colesterol do que o aumento da dose da estatina e permite que uma maior porcentagem a reabsorção hepática de colesterol.<sup>1,3,4,8</sup> Como consequência direta e indissociável do seu mecanismo de ação duplo, são observadas importantes melhoras da esteatose hepática e síndrome metabólica.<sup>1,10-16</sup>

Concluindo, a ezetimiba é um fármaco hipolipemiante que promove de pacientes atinja os níveis-alvo preconizados de colesterol.<sup>4-6</sup> A ezetimiba, em associação à estatina, também promove maior redução de eventos cardiovasculares que o uso isolado de estatina.<sup>7</sup>

Um grande horizonte terapêutico se abre ao analisarmos o mecanismo de ação da ezetimiba, que atua tanto na redução da absorção intestinal do colesterol endógeno e da dieta como na redução da absorção hepática de colesterol, promovendo melhora da síndrome metabólica e da esteatose hepática.<sup>1,8-16</sup>

#### Referências bibliográficas

- Park SW. Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1. *Diabetes Metab J* 37:240-248, 2013.
- Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5:455-462, 2005.
- Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 23(11):1463-1474, 2003.
- Cheng AY. Clinical use of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol* 10(Suppl A):21A-25A, 2003.
- Ballantyne CM, Houry J, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 107:2409-2415, 2003.
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol* 108:523-530, 2011.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, 2015.
- Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 48:699-708, 2007.
- Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 117:1968-1978, 2007.
- Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 584:118-124, 2008.
- Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E1030-1038, 2009.
- Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of

metabolic syndrome. *FEBS Lett* 581:5664-5670, 2007.

- Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 12:4369-4376, 2006.
- Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, et al. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc111-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295:G776-783, 2008.
- Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 33:1134-1139, 2010.
- Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 40:613-621, 2010.

## Donepezila: segurança cardiovascular superior, devido à sua seletividade

Clinical Chemistry 52(5):845-852, 2006



Jerusalém, Israel

Embora a butirilcolinesterase (BuChE) tenha sido descoberta há mais de setenta anos, sua importância fisiológica ainda é pouco compreendida. O interesse na BuChE tem aumentado por causa da sua possível atuação na Doença de Alzheimer e pela introdução de tratamento com anticolinesterásicos para essa doença.

Existem relatos de que a Doença de Alzheimer está associada a fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial e dislipidemia. Estudos prévios sugerem que a atividade enzimática da BuChE está aumentada em pacientes portadores de hipertensão arterial, dislipidemia e com maior peso corporal; enquanto em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, ela está diminuída.

O presente estudo epidemiológico avaliou a associação entre a atividade da BuChE, fatores de risco para doença arterial coronariana e mortalidade por doença cardiovascular e por todas as causas.

No estudo *Kiryat Yovel Community Health Study*, foram incluídos adultos com idade  $\geq 50$  anos que viviam em um bairro de Jerusalém. De 2303 indivíduos elegíveis, 1948 participaram de entrevistas e exames, iniciados no período de 1985 a 1987, sendo a atividade plasmática da BuChE determinada em 1807 participantes. Foram avaliados dados sociodemográficos e clínicos, estilo de vida, exames laboratoriais e eletrocardiografia. Dados laboratoriais completos, com tempo de jejum, estavam disponíveis em 1581 indivíduos. A mortalidade foi avaliada após dez anos, em 1996.

A população estudada consistiu de 813 (45%) homens e 994 (55%) mulheres, com idade média de  $64.5 \pm 9.5$  anos (variação: 50-101 anos). A atividade média da BuChE foi de  $8.98 \pm 2.02$  kU/l (variação: 2.70-18.70 kU/l). A atividade enzimática foi maior nas mulheres ( $p < 0.001$ ); essa diferença, porém, desapareceu após estratificação pelos níveis de colesterol.

Houve correlação positiva entre a atividade da BuChE, o índice de massa corporal (IMC) ( $r: 0.204$ ;  $p < 0.001$ ),


a circunferência do quadril ( $r: 0.213$ ;  $p < 0.001$ ) e a circunferência da cintura ( $r: 0.17$ ;  $p < 0.01$ ). Depois de feito ajuste por sexo e idade, a atividade da BuChE apresentou correlação com a associação cintura-quadril ( $r: 0.15$ ;  $p < 0.001$ ). Não houve correlação entre atividade da BuChE, tabagismo e atividade física aeróbica, e viu-se discreta correlação positiva com o consumo de álcool, apenas entre os homens.

Observou-se correlação positiva da atividade da BuChE com níveis séricos de colesterol ( $r: 0.31$ ;  $p < 0.001$ ), relação colesterol total/HDL-colesterol e com níveis de triglicérides ( $r: 0.30$ ;  $p < 0,001$ ). Apenas em mulheres houve correlação positiva da atividade da BuChE com a glicemia; essa correlação, contudo, desapareceu após a exclusão de pacientes diabéticas.

O estudo demonstrou associação entre história de hipertensão arterial ou diabetes e aumento da atividade da BuChE. A associação entre maior atividade da BuChE e hipertensão arterial aconteceu independentemente de idade, IMC, níveis de colesterol e tratamento da hipertensão arterial. Também em pacientes diabéticos, a BuChE atuou independentemente de idade, IMC e níveis de colesterol.

Durante o seguimento mediano de 9.4 anos ocorreram 409 óbitos (22.6%). A mortalidade global foi associada a níveis de BuChE. Foram observadas menores taxas de sobrevivência nos indivíduos com menor atividade da BuChE, diferença que persistiu mesmo depois de feito ajuste de idade, sexo, glicemia, colesterol, triglicérides, creatinina e hipertensão arterial. Os indivíduos com baixa atividade da BuChE (quartil inferior) apresentaram maior chance de mortalidade do que aqueles com alta atividade da enzima (quartil superior). Este risco é 1.62 vezes maior quando consideramos mortes por todas as causas e 1.79 vezes superior quando consideradas somente as mortes por complicações cardiovasculares.

O presente estudo demonstrou a presença de associação entre níveis reduzidos de atividade da BuChE e maior risco de mortalidade global e mortalidade por doença cardiovascular. Embora a atividade da BuChE tenha correção positiva com fatores de risco cardiovascular, como níveis de colesterol e IMC, a correlação com a mortalidade foi inversa, sugerindo que a associação com esta última não é mediada pelos fatores de risco cardiovascular. Concluindo, a menor atividade da BuChE associa-se a maior mortalidade entre indivíduos idosos e de meia-idade.

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

### Comentario crítico

*Estima-se que existam mais de 35 milhões de pessoas com Doença de Alzheimer e doenças relacionadas em todo o mundo, com a expectativa que este número deve dobrar em vinte anos.<sup>1</sup> Sabe-se que a prevalência da Doença de Alzheimer aumenta com a idade, sendo que, a partir dos 65 anos, o risco dobra a cada 5 anos.<sup>2</sup>*

*A Doença de Alzheimer é uma patologia degenerativa crônica e grave, caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo, declínio funcional e sintomas neuropsiquiátricos.<sup>3</sup> Os pacientes tornam-se progressivamente mais dependentes para a realização de tarefas, sendo que nos estágios mais avançados, os pacientes necessitam de ajuda até para atividades básicas.<sup>1</sup> Para prevenir e retardar esse comprometimento das atividades da vida diária, é fundamental o início precoce do tratamento com inibidores da colinesterase, pois o atraso no tratamento pode ter impactos negativos importantes.<sup>4</sup>*

*Os inibidores da colinesterase são considerados fármacos de primeira linha para a Doença de Alzheimer,<sup>4,5</sup> pois são os fármacos mais eficazes no tratamento da doença leve a moderada, promovendo estabilização dos sintomas cognitivos e melhora de sintomas neuropsiquiátricos.<sup>3</sup>*

*Uma preocupação importante com o uso de inibidores da colinesterase é a possível inibição da butirilcolinesterase (BuChE). Em um grande estudo populacional, observou-se que níveis reduzidos de atividade da BuChE estão associados a uma maior mortalidade global e cardiovascular.<sup>6</sup>*

*Uma opção terapêutica que contorna esta preocupação é a donepezila, um inibidor da colinesterase que atua somente sobre a acetilcolinesterase, sem interferir na função da BuChE. Desta maneira, a butirilcolinesterase mantém sua atividade protetora sobre o sistema cardiovascular.<sup>7,8</sup> Outro fator que reforça sua segurança é o fato de não se observarem modificações do intervalo QT, frequência cardíaca e pressão arterial nos pacientes idosos tratados com donepezila.<sup>2</sup>*

*Além dos atributos de segurança superiores aos de outros inibidores de colinesterase, sua eficácia pronunciada já é comprovada por diversos trabalhos, que evidenciam, por exemplo, a diminuição da progressão da atrofia hipocampal na Doença de Alzheimer com o uso desta molécula, indicando um efeito neuroprotetor.<sup>1</sup> Com isso, estudos comparativos entre inibidores de colinesterase mostraram que somente a donepezila se associa ao retardo do declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer.<sup>9</sup> Adicionalmente, pacientes tratados com donepezila apresentam melhora da função global em 52 semanas<sup>10</sup> e evolução importante no Mini exame do Estado Mental (MEEM),<sup>9</sup> permitindo que mantenham importante grau de independência e convívio social adequado por mais tempo, com benefícios pessoais, sociais e econômicos,<sup>1</sup> sabendo que a interrupção do tratamento com donepezila está associada com piora cognitiva e funcional nos pacientes com doença moderada a grave.<sup>11</sup>*

*Em suma, a donepezila é um inibidor seletivo da colinesterase com bom perfil de segurança cardiovascular, sem ações sobre a BuChE.<sup>7,8</sup> Quando utilizada precocemente na Doença de Alzheimer,<sup>1,10</sup> a donepezila se associa a benefícios cognitivos e funcionais, sendo que, com a progressão da doença, seu uso deve ser mantido, pois a sua suspensão se associa à piora cognitiva e funcional.<sup>11</sup> Portanto, a donepezila está indicada de maneira eficaz e segura em todas as fases da Doença de Alzheimer.*

### Referências bibliográficas

- Burla C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal. *Med Health Care Philos* 17(3):389-395, 2014.
- Hughes ME, Peeler J, Hogenesch JB, Trojanowski JQ. The growth and impact of Alzheimer disease centers as measured by social network analysis. *JAMA Neurol* 71(4):412-420, 2014.
- Spalletta G, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Attar M, Colombo D, Cravello L. Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's Disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors. *PLoS One* 9(2):e89216, 2014.
- Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the Management of Cognitive and Behavioral Problems in Dementia. *J Am Board Fam Med* 25(3):350-366, 2012.
- Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac Safety of Donepezil in Elderly Patients with Alzheimer Disease. *Intern Med* 51(6):575-578, 2012.
- Calderon-Margalit R, Adler B, Abramson JH, Gofin J, Kark JD. Butyrylcholinesterase Activity, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in Middle-Aged and Elderly Men and Women in Jerusalem. *Clinical Chemistry* 52(5):845-852, 2006.
- Goliasch G, Haschemi A, Marculescu R, Endler G, Maurer G, Wagner O, et al. Butyrylcholinesterase Activity Predicts Long-Term Survival in Patients with Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry* 58(6):1055-1058, 2012.
- Ogura H, Kosasa T, Kuriya Y, Yamanishi Y. Comparison of inhibitory activities of donepezil and other cholinesterase inhibitors on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in vitro. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 22(8):609-613, 2000.

9. Schneider LS, Mangialasche F, Andreassen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 275(3):251-283, 2014.
10. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov Report No.: 14-05198-EF-1.
11. Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evid Based Med* 18:62-63, 2013.

## O etoricoxibe possui ação analgésica superior à do celecoxibe na cirurgia artroscópica do joelho

BMC Musculoskeletal Disorders 11:246, 2010



Songkhla, Tailândia

A analgesia balanceada ou multimodal, utilizando-se uma combinação de analgésicos no período perioperatório para o controle da dor pós-operatória, é bem-aceita e cada vez mais utilizada.<sup>1,2</sup> Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm papel importante no controle da dor pós-operatória por permitir a redução do uso de opioides.<sup>3-5</sup>

Os AINEs não seletivos inibem as duas formas da enzima cicloxigenase (COX). A eficácia desses fármacos no tratamento da dor é devida à inibição da enzima COX-2; enquanto isso, a inibição da COX-1 pode causar disfunção plaquetária e toxicidade gastrointestinal.<sup>6,7</sup> Os AINEs seletivos da COX-2 estão associados a uma toxicidade gastrointestinal significativamente menor e não têm efeitos sobre a agregação plaquetária.<sup>8</sup> São, assim, mais adequados para o uso perioperatório.

Diversos estudos demonstraram que os inibidores seletivos da COX-2 são eficazes na redução da dor no período perioperatório<sup>3-5,9-15</sup> e tornam-se mais efetivos quando administrados antes e depois da cirurgia.<sup>5,16</sup> Uma metanálise mostrou que a dose única oral de etoricoxibe ou celecoxibe é eficaz no alívio da dor pós-operatória.<sup>17,18</sup>

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e a segurança da administração pré-operatória de dois inibidores seletivos da COX-2 –etoricoxibe e celecoxibe– e do placebo no alívio da dor pós-operatória após artroscopia para a reconstrução do ligamento cruzado anterior.

Foram incluídos 102 pacientes, agendados para a reconstrução do ligamento cruzado anterior artroscópica (RLCAA), com idade entre 15 e 50 anos. Os pacientes foram randomizados por método duplo-cego para três grupos: etoricoxibe via oral, celecoxibe e placebo. Todos os fármacos foram administrados uma hora antes da incisão. A cirurgia foi realizada sob raqui-anestesia com bupivacaína e opioide intratecal.

No período pós-operatório, os pacientes quantificaram a dor por uma escala analgógica visual (EAV) de 0 a 100 mm, em que 0 era a ausência de dor e 100, uma dor

insuportável. As avaliações foram realizadas na saída da sala de recuperação e após 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42 e 48 horas após a cirurgia. No pós-operatório, foi permitida a analgesia com paracetamol e/ou fentanil intravenoso, quando necessário. Avaliou-se também o intervalo de tempo até o primeiro uso de analgesia no pós-operatório. Igualmente, foi avaliada, em 48 horas, a satisfação dos pacientes com o controle da dor utilizando-se uma escala analgógica visual de 0 a 100 mm.

O desfecho primário foi o nível de dor pós-operatória entre os três grupos; os desfechos secundários foram o intervalo de tempo até o primeiro uso de analgésico no pós-operatório, a quantidade total de analgésicos utilizada, a quantidade de secreção pelo dreno (perda sanguínea) e a satisfação dos pacientes com o controle da dor.

Dos 102 pacientes incluídos, 35 receberam etoricoxibe; 35, celecoxibe; e 32, placebo. A idade média foi de 30 anos e a maioria das lesões teve origem esportiva. Não houve diferenças demográficas entre os grupos; nem de tempo cirúrgico ou de secreção pelo dreno.

O grupo etoricoxibe apresentou dor significativamente menos intensa do que os outros dois grupos na sala de recuperação e após 8 horas (Figura 1). O grupo celecoxibe não exibiu diferenças em relação ao grupo placebo em nenhum momento avaliado. Não houve diferenças entre os grupos quanto ao intervalo de tempo até o primeiro uso de analgésico, à quantidade de paracetamol e fentanil utilizada, à satisfação dos pacientes com o controle da dor e à incidência de efeitos adversos.

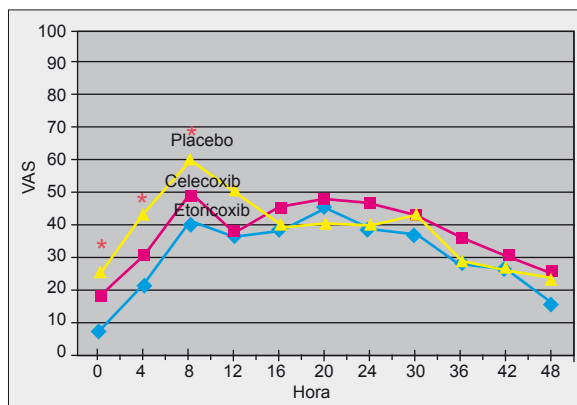


Figura 1. A intensidade da dor em cada grupo 48 horas após a cirurgia.

O etoricoxibe é mais eficaz que o celecoxibe e o placebo como analgesia profilática para o controle da dor no pós-operatório de cirurgia artroscópica para a reconstrução do ligamento cruzado anterior. A maior eficácia do etoricoxibe pode ser explicada pela superioridade analgésica deste fármaco.

Información adicional en  
www.siicsalud.com

### Referências bibliográficas

- Sinatra R. Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manage* 24(1 Suppl):S18-27, 2002.
- White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 101:S5-22, 2005.
- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 82:44-51, 1996.
- Ilan DI, Liporace FA, Rosen J, Cannavo D. Efficacy of rofecoxib for pain control after knee arthroscopy: a prospective, randomized, double blinded clinical trial. *Arthroscopy* 20:813-818, 2004.
- Ekman EF, Wahba M, Ancona F. Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo control study. *Arthroscopy* 22:635-642, 2006.

6. Stichtenoeth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 63:33-45, 2003.
7. Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L. Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:688-693, 2006.
8. Stichtenoeth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 63:33-45, 2003.
9. Chang DJ, Desjardins PJ, King TR, Erb T, Geba GP. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in acute postoperative pain model: a randomized, double blind clinical trial. *Anesth Analg* 99:807-815, 2004.
10. Kim JT, Sherman O, Cuff G, Leibovits A, Wajda M, Bekker AY. A double-blind prospective comparison of rofecoxib vs ketorolac in reducing postoperative pain after arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth* 17:439-443, 2005.
11. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D, Hubbard RC. The injectable cyclooxygenase-2-inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 93:721-727, 2001.
12. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type -2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 96:1305-1309, 2002.
13. Chan VW, Clark AJ, Davis JC, Wolf RS, Kellstein D, Jayawardene S. The postoperative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:1491-1500, 2005.
14. Kellstein D, Ott D, Jayawardene S, Fricke J. Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib, celecoxib and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 58:244-250, 2004.
15. Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, Jove M, Rhondeau SM, Kotey P, et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 101:1104-1111, 2005.
16. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2411-2418, 2003.
17. Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:CD004309, 2009.
18. Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4:CD004233, 2008.

### Comentário crítico

*Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos eficazes e amplamente utilizados para o controle da dor crônica e pós-operatória, porém seu uso está associado a efeitos adversos gástricos, à toxicidade renal e a sangramento por disfunção plaquetária.<sup>1</sup>*

*Os AINEs tradicionais inibem as duas formas da enzima ciclooxigenase (COX), a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é responsável pelo processo inflamatório e pela dor, mediante a produção de prostaglandinas. Por outro lado, a COX-1 está relacionada com a integridade da mucosa gástrica e com as funções renal e plaquetária. Dessa forma, a inibição da COX-1 se associa com lesões gástricas e a disfunção renal e plaquetária.<sup>1</sup>*

*O desenvolvimento de AINEs inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX-2), também chamados de coxibes, permitiu o uso desses fármacos com maior segurança, pois não há inibição da COX-1, evitando, assim, os efeitos adversos gástricos, plaquetários e renal.<sup>1,2</sup>*

*Os inibidores seletivos da COX-2 se mostraram eficazes e seguros na profilaxia e no tratamento da dor no período perioperatório, em diferentes tipos de cirurgia, associando-se ao menor uso de opioides no pós-operatório.<sup>3-9</sup>*

*Uma grande análise conjunta de revisões sistemáticas, incluindo mais de 50 mil pacientes e 460 estudos, mostrou que o uso do etoricoxibe no alívio da dor pós-operatória está associado a número necessário tratar baixo (< 2.0). Ainda possui eficácia analgésica igual ou superior à de AINEs tradicionais, e com duração da ação maior que oito horas.<sup>8</sup> De forma importante, foi demonstrado em metanálise que a incidência de efeitos adversos pós-operatórios com o etoricoxibe é semelhante à observada com placebo.<sup>9</sup>*

*Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu mais de 100 pacientes submetidos à cirurgia artroscópica de joelho mostrou que o uso de*

*dose única de etoricoxibe antes da cirurgia tem efeito superior ao verificado com o uso do celecoxibe na prevenção de dor pós-operatória.<sup>10</sup>*

*No tratamento da dor crônica, especialmente em doenças inflamatórias, como a osteoartrose, destaca-se o uso dos coxibes para evitar a toxicidade gástrica a longo prazo. Uma metanálise sobre o uso de AINEs em pacientes com osteoartrose, que incluiu 74 estudos e mais de 58 mil pacientes, mostrou que o etoricoxibe e o diclofenaco foram os fármacos com maior probabilidade de eficácia analgésica, com resultados superiores aos do celecoxibe.<sup>11</sup>*

*Uma preocupação importante em relação ao uso de coxibes é a segurança cardiovascular, especialmente após a suspensão da comercialização do rofecoxibe.<sup>2</sup> Uma metanálise recente de 58 estudos mostrou que o etoricoxibe foi semelhante ao placebo quanto à incidência de efeitos adversos cardiovasculares, caracterizando-se, assim, como um fármaco seguro. Por outro lado, o celecoxibe foi associado ao maior risco de desfechos cardiovasculares.<sup>12</sup>*

*O etoricoxibe apresenta ainda outras vantagens, como o menor intervalo de tempo entre a administração e a concentração plasmática máxima e a maior meia-vida (22 horas), quando comparado ao celecoxibe e ao valdecoxibe.<sup>2</sup> Além disso, o etoricoxibe demonstra seletividade 106 vezes maior pela COX-2 do que os AINEs tradicionais. Essa seletividade é maior inclusive do que a apresentada pelos outros coxibes.*

*O etoricoxibe não tem sua farmacocinética afetada pela diminuição da função renal em pacientes com doença renal crônica, inclusive naqueles em hemodiálise.<sup>2</sup> O etoricoxibe oferece outra vantagem importante sobre os outros coxibes: a ausência de sulfonamida em sua estrutura molecular. Assim, em pacientes alérgicos à sulfonamida, que não podem receber celecoxibe, valdecoxibe ou parecoxibe, o etoricoxibe é o fármaco de escolha.<sup>2</sup>*

*Concluindo, o etoricoxibe é um anti-inflamatório-COX-2 seletivo com alta potência analgésica que exibe excelente perfil de segurança, pois não há aumento de eventos cardiovasculares associados ao seu uso.*

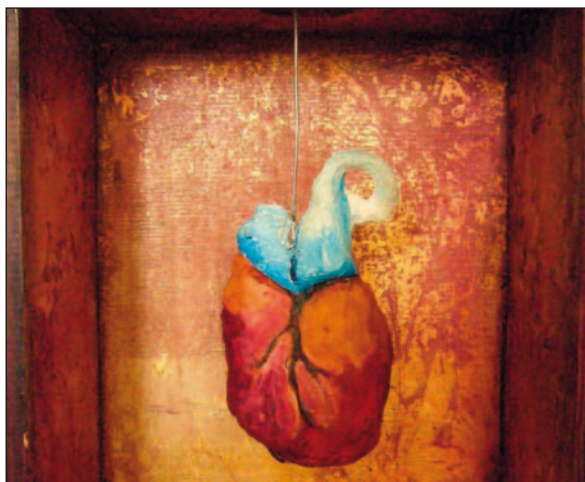
### Referências bibliográficas

1. Naesdal J, Brown K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf* 29(2):119-132, 2006.
2. Saxena AK, Ramachandran R, Gulati M, Kumar M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain and chronic pain management: Current opinions and future perspectives. *Indian J Anesth* 49(3):170-179, 2005.
3. Lierz P, Losch H, Felleiter P. Evaluation of a single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop* 83(6):642-647, 2012.
4. Rawal N, Viscusi E, Peloso PM, Minkowitz HS, Chen L, Shah S, et al. Evaluation of etoricoxib in patients undergoing total knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 14:300, 2013.
5. Reuben S, Connolly N. Postoperative analgesic effect of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 91:1221-1225, 2000.
6. Turan A, Emet S. Analgesic effects of rofecoxib in ear, nose and throat surgery. *Anesth Analg* 95:1308-1311, 2002.
7. Morrison BW, Christensen S et al. Analgesic efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitor rofecoxib in post dental surgery pain. *A randomized controlled trial. Clin Ther* 21:943-953, 1999.
8. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD008659, 2015.
9. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD004309, 2014.
10. Boonrieng T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Nimmaanrat S. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 11:246, 2010.
11. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 387(10033):2093-2105, 2016.
12. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, Valente L, Cantatrione S. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol* 62(6):437-448, 2014.



## Segurança cardíaca da donepezila em pacientes idosos com doença de Alzheimer

Internal Medicine 51:575-578, 2012



Turkey

A doença de Alzheimer (DA) e a forma mais comum de demência em idosos.<sup>1</sup> Os inibidores da colinesterase

(IChE) são considerados, atualmente, o tratamento de primeira linha para a DA.<sup>2</sup> Como o coração é rico em colinesterase, sua inibição pode ter efeitos cardíacos adversos, especialmente em idosos com doença cardiovascular, incluindo bradicardia, bloqueio atrioventricular e prolongamento do intervalo QT.<sup>3,4</sup> O prolongamento do intervalo QT pode causar arritmias potencialmente fatais, como torsades de pointes e fibrilação ventricular.<sup>5</sup>

A donepezila é um IChE reversível e não competitivo amplamente utilizado na DA.<sup>2,6</sup> Até o momento do estudo, os efeitos cardíacos da donepezila não foram amplamente estudados em idosos com DA. O estudo foi realizado para avaliar se a donepezila está associada ao aumento do risco de efeitos cardíacos adversos em idosos com DA.<sup>6</sup>

Foram incluídos 71 pacientes recém-diagnosticados com DA. Foram excluídos pacientes em uso de fármacos com ação estimulatória cardíaca, como tiroxina, inibidores da fosfodiesterase, fármacos com ação sobre o no atrioventricular, como antagonistas do canal de cálcio, betabloqueadores, digoxina e amiodarona e pacientes com marca-passo.<sup>7</sup>

Os pacientes foram tratados com donepezila 5 mg/dia por quatro semanas e, após, com 10 mg/dia por mais quatro semanas. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação geriátrica global e eletrocardiograma (ECG)

**Tabela 1.** Parâmetros do ECG com o tratamento com donepezila (adaptada de Isik AT e cols.).<sup>7</sup>

	Basal	5 mg/dia (4 semanas)	10 mg/dia (8 semanas)	p *
FC (bpm)	76.16 ± 13.64	74.47 ± 11.38	72.72 ± 13.06	NS
PR (ms)	168.21 ± 22.26	167.39 ± 27.50	169.42 ± 30.92	NS
QRS	92.81 ± 22.47	93.51 ± 15.90	91.51 ± 23.19	NS
QT	375.85 ± 44.19	376.55 ± 42.51	385.48 ± 32.27	NS
QTc	421.44 ± 30.02	415.68 ± 29.66	420.03 ± 27.68	NS

\* p &gt; 0.05.

bpm, batimentos por minuto; FC, frequência cardíaca; ms, milissegundos; NS, não significativo; QTc, QT corrigido.

de doze derivações no início do estudo e após quatro e oito semanas. No ECG, foram avaliados a frequência cardíaca e os intervalos PR, QT e QT corrigido (QTc).<sup>8</sup> Intervalo QTc prolongado foi definido como maior que 450 ms.<sup>9</sup>

Do total de pacientes incluídos inicialmente, 52 completaram o estudo (25 homens e 27 mulheres; idade média: 74.9 ± 6.4 anos). Seis pacientes o abandonaram por intolerância a donepezila (náuseas, vômitos e diarreia), cinco pacientes iniciaram o uso de fármacos estimulantes do coração, e oito pacientes foram perdidos no seguimento. O miniexame do estado mental foi de 19.3 ± 5.3 e a escala de atividades instrumentais da vida diária (IADL) foi de 8.0 ± 5.6.<sup>7</sup>

Não houve mudança dos parâmetros do ECG, em comparação com os basais, após quatro e oito semanas de tratamento com donepezila 5 e 10 mg/dia, respectivamente (Tabela 1). Também não houve alteração da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé.<sup>7</sup>

A donepezila não tem efeitos significativos sobre os parâmetros do ECG ou sobre a pressão arterial em pacientes idosos com DA.<sup>7</sup>

+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

### Referências bibliográficas

- Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 6150:1457-1459, 1978.
- Shintani EY, Uchida KM. Donepezil: An anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. *Am J Health Syst Pharm* 54:2805-2810, 1997.
- Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease from basic research to bedside. *Curr Alzheimer Res* 1:315-321, 2004.
- Malone DM, Lindesay J. Cholinesterase inhibitors and cardiovascular disease: a survey of old age psychiatrists' practice. *Age Aging* 36:331-333, 2007.
- Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsades de pointes. A study of 10 patients. *Circulation* 64:1167-1174, 1981.
- Calvo-Romero JM, Raomos-Sadlalo JL. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil. *Rev Neurol* 28:1070-1072, 1999.
- Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac Safety of Donepezil in Elderly Patients with Alzheimer Disease. *Intern Med* 51:575-578, 2012.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353-370, 1920.
- Straus SMJM, Kors JA, de Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 47:362-367, 2006.

### Comentário crítico

*A doença de Alzheimer (DA) é altamente prevalente em todo o mundo e se estima que sua preponderância ainda deva aumentar gradualmente nos próximos anos, representando uma importante sobrecarga econômica para o sistema de saúde.<sup>1,2</sup>*

*A DA é uma doença degenerativa crônica e grave, que cursa com comprometimento cognitivo continuado, declínio funcional e sintomas neuropsiquiátricos, com os pacientes desenvolvendo, paulatinamente, certa incapacidade para a realização de tarefas, ate que a dependência se estenda para as atividades básicas de vida.<sup>1,3</sup> O tratamento precoce da doença com inibidores da colinesterase é fundamental para prevenir e retardar esse comprometimento, sendo seu início precoce importante para evitar elou atrasar os impactos negativos da patologia.<sup>4</sup>*

*Os inibidores da colinesterase, como a donepezila, são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da DA<sup>1,2</sup> sendo que, nos casos leves/moderados, eles são os fármacos mais eficazes, promovendo estabilização dos sintomas cognitivos e melhora dos sintomas neuropsiquiátricos<sup>3</sup> e, mesmo quando ha evolução para*

estágios mais avançados, a donepezila deve ser mantida, pois sua interrupção se associa a piora clínica.<sup>5</sup>

Entre os possíveis efeitos adversos dos inibidores da colinesterase, destacam-se os relacionados ao campo cardiovascular, os quais podem ser potencialmente fatais,<sup>6</sup> pois, no coração, o excesso de acetilcolina leva a estimulação do sistema parassimpático e a inibição do sistema simpático.<sup>7,8</sup>

Essas sequências incluem bradicardia, bloqueio sino-atrial, bloqueios atrioventriculares, síncope e prolongamento do intervalo QT, além de reduzir a variabilidade da frequência cardíaca.<sup>9-11</sup> Tais complicações se tornam mais frequentes com o uso prolongado desses fármacos, podendo atingir taxas de até 20%.<sup>10</sup> A preocupação com essa possível repercussão negativa adquire maior importância pela DA ser mais prevalente na população idosa, a qual também apresenta maior predominância de doenças degenerativas cardíacas, especialmente do sistema de condução, com notável supremacia de doença do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares.<sup>12</sup>

Um grande estudo holandês que incluiu mais de 3 mil pacientes e teve seguimento médio de 8.9 anos demonstrou aumento da incidência de bloqueios atrioventriculares e síncope com o uso de galantamina ou rivastigmina.<sup>10</sup> Por outro lado, outro grande estudo, com mais de mil pacientes, e que avaliou apenas a donepezila, mostrou que o uso desse inibidor da acetilcolinesterase se associou a redução da mortalidade cardiovascular (hazard ratio [HR] 0.54; intervalo de confiança [IC] 95%: 0.30-0.98;  $p = 0.04$ ).<sup>13</sup>

Sabe-se ainda que, no coração, atua especialmente a enzima BuChE, que desempenha um importante papel protetor do sistema cardiovascular - fato este elucidado em estudos que demonstraram maior mortalidade cardiovascular em pacientes onde a butirilcolinesterase apresentava baixa atividade.<sup>14,15</sup>

Essa maior vantagem da donepezila com relação aos efeitos adversos cardiovasculares, em comparação a rivastigmina e a galantamina, provavelmente decorre da donepezila ser um inibidor seletivo da acetilcolinesterase, sem ação inibitória sobre a BuChE, e, portanto, sem alterações de frequência cardíaca, pressão arterial ou de intervalos PR e QT.<sup>11,14,15</sup>

A donepezila tem efeito neuroprotetor, diminuindo a progressão da atrofia hipocampal na DA,<sup>4</sup> melhorando a função global<sup>11,16</sup> e a pontuação do Miniexame do Estado Mental (MEEM),<sup>17</sup> permitindo que os pacientes conservem a independência e o convívio social adequado por maior intervalo de tempo.<sup>1</sup> Diversos inibidores da colinesterase estão disponíveis no mercado, porém, estudos comparativos entre esses inibidores indicam que somente a donepezila está associada ao retardo do declínio cognitivo nos pacientes com DA.<sup>17</sup>

Concluindo, a donepezila se mostra um inibidor de colinesterase superior aos demais fármacos de sua classe, sendo aprovado desde o tratamento precoce até as fases mais avançadas da DA,<sup>1-4,11,16</sup> além de apresentar bom perfil de segurança cardiovascular, sem ações sobre a BuChE.<sup>2,14,15</sup> Além disso, oferece a facilidade da dose única diária, aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento - o que se traduz em benefícios cognitivos e funcionais aos pacientes ao longo da progressão da DA.<sup>5</sup>

#### Referências bibliográficas

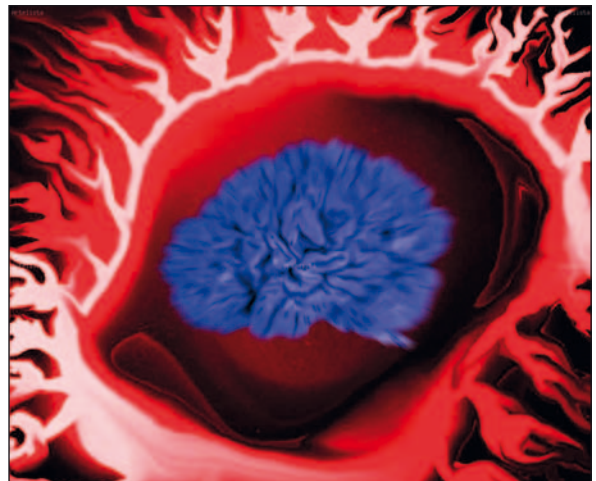
- Burla C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal. *Med Health Care Philos* 17(3):389-95, 2014.
- Hughes ME, Peeler J, Hogenesch JB, Trojanowski JQ. The growth and impact of Alzheimer's disease centers as measured by social network analysis. *JAMA Neurol* 71(4):412-420, 2014.
- Spalletta G, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Attar M, Colombo D, Crave-

llo L. Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's Disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors. *PLoS One* 9(2):e89216, 2014.

- Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med* 25(3):350-366, 2012.
- Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evid Based Med* 18:62-63, 2013.
- Anti-Alzheimer drugs: life-threatening adverse effects. *Prescrire Int* 16:16, 2007.
- Lazartigues E, Freslon JL, Tellioglu T, et al. Pressor and bradycardic effects of tacrine and other acetylcholinesterase inhibitors in the rat. *Eur J Pharmacol* 361:61-71, 1998.
- Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H1804-H1809, 2002.
- Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Adv Psychiatr Treat* 13:178-184, 2007.
- Kroger E, Berkers M, Carmichael PH, Souverein P, van Marum R, Egberts T. Use of rivastigmine or galantamine and risk of adverse cardiac events: a database study from the Netherlands. *Am J Geriatr Pharmacother* 10(6):373-380, 2012.
- Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer's disease. *Intern Med* 51(6):575-578, 2012.
- Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 28(4):539-553, 2012.
- Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther* 88(3):335-338, 2010.
- Calderon-Margalit R, Adler B, Abramson JH, Gofin J, Kark JD. Butyrylcholinesterase activity, cardiovascular risk factors, and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Clinical Chemistry* 52:5:845-852, 2006.
- Goliasch G, Haschemi A, Marculescu R, Endler G, Maurer G, Wagner O, Huber K, Mannhalter C, Niessner A. Butyrylcholinesterase activity predicts long-term survival in patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 58(6):1055-1058, 2012.
- Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: an evidence update for the U.S. preventive services task force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 14-05198-EF-1.
- Schneider LS, Mangialasche F, Andreason N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, Mantua V, Mecocci P, Pani L, Winblad B, Kivipelto M. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 275(3):251-283, 2014.

## Pramipexol em dose única diária para o tratamento da doença de Parkinson idiopática inicial e avançada: Implicações para os pacientes

Neuropsychiatric Disease and Treatment 7:297-302, 2011



Venice, Italia

O pramipexol é um agonista seletivo do receptor de dopamina D<sub>2</sub> indicado para o tratamento sintomático da doença de Parkinson (DP), tanto isoladamente como em combinação com a levodopa, durante toda a evolução do quadro e até em seus estágios mais avançados.<sup>1</sup>

Os agonistas dopaminérgicos apresentam diversas vantagens quando usados no tratamento da DP, entre

elas o fato de não precisarem de transporte mediado no intestino nem no cérebro, de agirem diretamente sobre os receptores dopaminérgicos e de exibirem meia-vida superior. Além disso, sua ação não produz radicais livres, que são considerados um dos principais problemas do tratamento com levodopa.<sup>2,3</sup>

O pramipexol é um agonista dopaminérgico sintético não derivado do ergot, com alta especificidade e atividade intrínseca completa na subfamília D<sub>2</sub> dos receptores dopaminérgicos; tem maior afinidade pelo receptor D<sub>3</sub> do que pelos receptores D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub>.<sup>4</sup> Sugere-se que a afinidade preferencial do pramipexol pelo receptor D<sub>3</sub> possa contribuir para a sua eficácia no tratamento dos sintomas depressivos da DP.<sup>5</sup> Diferentemente dos agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, o pramipexol tem pouca ou nenhuma interação com os receptores adrenérgicos ou serotoninérgicos.<sup>6</sup>

É rapidamente absorvido e tem biodisponibilidade > 90%, podendo ser administrado independentemente do horário das refeições; sua excreção é primariamente renal.<sup>7</sup> O pramipexol praticamente não sofre biotransformação hepática e não exerce forte inibição sobre o sistema do citocromo P450 (CYP) *in vitro*,<sup>8</sup> o que potencialmente minimiza as interações farmacológicas, fato relevante quando se trata de destiná-lo à população idosa com DP, que frequentemente recebe múltiplas medicações.<sup>9</sup>

A apresentação de pramipexol de liberação prolongada é utilizada em dose única diária. A ação dopaminérgica contínua é mais importante para a estimulação dos receptores estriatais que a pulsatilidade. Esse conceito deriva de estudos que demonstram que, nos gânglios da base normais, os neurônios geram estímulos dopaminérgicos contínuos e os níveis de dopamina são relativamente constantes.<sup>10</sup>

Estudos clínicos com o pramipexol foram realizados com mais de 1200 pacientes em fases iniciais da DP, com seguimento de até quatro anos.<sup>11-15</sup> Esses estudos demonstraram de forma consistente a eficácia do pramipexol no tratamento dos primeiros sintomas da doença, conforme ponderação feita a partir da Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS).<sup>11,12,14,16</sup>

Um estudo randomizado e duplo-cego incluiu 259 pacientes, escolhidos aleatoriamente, para receber pramipexol de ação prolongada (0.375-4.5 mg em dose única diária), ação imediata (0.125-1.5 mg, 3x/dia) ou placebo. A dose foi titulada até a posologia ideal durante um período de sete semanas, sendo mantida, então, por mais 26 semanas. A análise intermediária com dezoito semanas confirmou a superioridade do pramipexol de liberação prolongada sobre o placebo. Na avaliação final, na semana 33, ficou demonstrada a não inferioridade entre as formulações do pramipexol, com alteração média ajustada em UPDRS II + III de -8.6 pontos para o pramipexol de liberação prolongada e de -8.8 pontos para o pramipexol de liberação imediata. Também não houve diferenças entre as formulações quanto aos efeitos adversos.<sup>17</sup>

Outro estudo duplo-cego incluiu 259 pacientes com DP inicial. Nesse estudo, foi observada uma melhora de 7.5 pontos nos pacientes que receberam pramipexol de liberação imediata e de 7.4 pontos naqueles sob pramipexol de liberação prolongada, enquanto o grupo placebo apresentou melhora de apenas 2.7 pontos em UPDRS II e III. Também houve melhora significativa, e superior à que foi obtida com placebo, na Escala de Impressão Clínica Global –melhora CGI– e na de Impressão Global do Paciente –melhora PGI–, com 18 e 33 semanas. Ambas as formulações do pramipexol foram bem toleradas.<sup>18</sup>

Diversos estudos randomizados e controlados avaliaram a eficácia do pramipexol como tratamento adjunto à


levodopa em pacientes com flutuações motoras.<sup>19-25</sup> Esses estudos demonstraram, consistentemente, a melhora significativa da pontuação UPDRS motora, UPDRS em atividades da vida diária e UPDRS total (melhora de 20% a 40%, em comparação com a obtida com o placebo, de 4% a 13%). Além disso, a introdução do tratamento adjunto com pramipexol permitiu, em média, reduzir a dose da levodopa em 30%.<sup>19-25</sup>

A análise retrospectiva de estudos randomizados e controlados com pramipexol, pergolida, ropinirol, tolcapona ou entacapona como terapias adjuvantes à levodopa revelou que a redução da dose da levodopa e a maior redução da fase OFF foram obtidas com o pramipexol e a entacapona ( $p < 0.0001$  e  $p < 0.001$ , respectivamente).<sup>26</sup>

O pramipexol de liberação prolongada deve ser iniciado com dose de 0.375 mg/dia, que pode ser aumentada a cada cinco ou sete dias, conforme a necessidade, até 1.5 mg/dia. Se for necessário um aumento adicional, este deve ser de 0.75 mg a cada semana, até a dose máxima de 4.5 mg/dia. Os comprimidos devem ser ingeridos com água e não podem ser mastigados, mascados ou esmagados. Eles podem ser ingeridos com ou sem alimentação, sempre no mesmo horário do dia.<sup>1</sup>

O pramipexol de liberação prolongada pode ser utilizado tanto na fase inicial da DP como na avançada. Na DP avançada, quando a terapia com levodopa é complicada pela emergência de *wearing-off* e por outros fatores, o pramipexol pode ser iniciado ou a dose atual pode ser aumentada, para reduzir a intensidade da fase OFF e para permitir a redução da dose de levodopa.<sup>1</sup>

A formulação de liberação prolongada do pramipexol tem como potenciais vantagens o aumento da aderência terapêutica, a manutenção mais consistente da atividade dopaminérgica com níveis plasmáticos mais estáveis, o aumento da tolerabilidade e uma maior facilidade de titulação da dose. Além disso, a opção em liberação prolongada permite mimetizar de forma mais próxima o tônus fisiológico do sistema dopaminérgico nigroestriatal.<sup>1</sup>

 Información adicional  
www.sicisalud.com

#### Referências bibliográficas

- Antonini A, Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:297-302, 2011.
- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 72(21 Suppl 4):S1-S136, 2009.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 13(11):1170-1185, 2006.
- Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D<sub>3</sub>-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21(3):141-151, 1998.
- Maj J, Rogoi Z, Margas W, Kata M, Dziedzicka-Wasylewska M. The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D<sub>3</sub> system. *J Neural Transm* 107(12):1369-1379, 2000.
- Kvermmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 28(8):1065-1078, 2006.
- Wright CE, Sisson TL, Ichhpurani AK, Peters GR. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 37(6):520-525, 1997.
- Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. *Drug Metab Dispos* 25(10):1211-1214, 1997.
- Hubble JP. Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. *Eur J Neurol* 7(Suppl 1):15-20, 2000.
- Jenner P, Konen-Bergmann M, Schepers C, Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies. *Clin Ther* 31(11):2698-2711, 2009.

11. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 18(4):338-347, 1995.
12. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 49(3):724-728, 1997.
13. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 284(15):1931-1938, 2000.
14. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose ranging study. *JAMA* 278(2):125-130, 1997.
15. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 61(7):1044-1053, 2004.
16. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 21(8):1200-1207, 2006.
17. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 25(15):2542-2549, 2010.
18. Hauser RA, Salin L, Koester J. Double-blind evaluation of pramipexole extended release (ER) in early Parkinson's disease. *Neurology* 72(11 Suppl 3):A412-A413, 2009.
19. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 49:162-168, 1997.
20. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 49(4):1060-1065, 1997.
21. Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 5(3):235-242, 1998.
22. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(4):436-441, 1999.
23. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 18(10):1149-1156, 2003.
24. Weiner WJ, Factor SA, Jankovic J, et al. The long-term safety and efficacy of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 7(2):115-120, 2001.
25. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 20(5):602-610, 2005.
26. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E, Nisipeanu P. A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 23(5):262-266, 2000.

### Comentário crítico

A doença de Parkinson (DP) tem caráter neurodegenerativo e causa desconhecida. Ela é marcada tanto por sintomas motores (tremores, rigidez, bradicinesia e alteração postural) como não motores (depressão, ansiedade, disfunção autonômica e demência)<sup>1</sup> e representa um importante problema de saúde pública.<sup>2</sup>

Entre as opções terapêuticas para o tratamento da DP destaca-se o pramipexol, um agonista dopaminérgico sintético não derivado do ergot.<sup>3</sup> O pramipexol é considerado o tratamento de primeira escolha para portadores da DP com menos de 70 anos de idade,<sup>4</sup> e pode ser utilizado tanto nos estágios iniciais da doença como em fases mais avançadas,<sup>5</sup> com ação sobre os sintomas motores e não motores.<sup>4,6,7,8</sup>

Em pacientes com mais de 70 anos, o pramipexol pode ser associado à levodopa em qualquer momento do tratamento, pois, embora a levodopa seja eficaz, seu uso frequentemente está vinculado a flutuações motoras e discinesias. A associação do pramipexol para esses pacientes permite que se diminuam as doses de levodopa utilizadas e consequentemente as complicações motoras e a fase OFF.<sup>4,5</sup>

O pramipexol, atualmente, está disponível em formulação de liberação prolongada, que é mais conveniente do que a formulação convencional (imediate) pela possibilidade de administração em dose única diária, diferente das três doses diárias necessárias para a opção convencional. A dose única diária é preferida pelos pacientes e está associada à maior aderência terapêutica, o que resulta em uma melhora mais acentuada da função motora e dos sintomas não motores.<sup>3,5</sup>

A formulação de liberação prolongada traz também como vantagem a mimetização da estimulação dopaminérgica dos receptores estriatais, que ocorre de forma contínua e mais próxima do natural, e não em estímulos pulsáteis,<sup>4</sup> como a que observa-se no uso da opção convencional. Com isso, o pramipexol de liberação prolongada, apesar de ter bioequivalência semelhante à da apresentação de liberação imediata, fornece concentrações plasmáticas mais estáveis do que esta última.<sup>3</sup>

Um estudo randomizado e duplo-cego com 259 pacientes demonstrou que o pramipexol de liberação prolongada se assemelha, em termos de eficácia, ao pramipexol de liberação imediata. Concluiu-se, ainda, que estas formulações apresentam superioridade em relação ao placebo no tratamento da DP.<sup>9</sup> Posteriormente, outro estudo randomizado, com seguimento de 33 semanas, confirmou esse achado.<sup>10</sup> Os estudos randomizados que compararam a formulação de liberação prolongada com a de liberação imediata demonstraram tolerabilidade semelhante entre elas, e também não houve diferença na incidência de efeitos adversos. Não ocorreram efeitos adversos novos nem inesperados com o pramipexol de liberação prolongada.<sup>10,11</sup>

Pacientes que já fazem uso do pramipexol de liberação imediata podem realizar a substituição pelo pramipexol de liberação prolongada no momento da dose noturna da formulação convencional. Utiliza-se, então, o pramipexol de liberação prolongada na dose total diária habitual. Essa forma de substituição foi estabelecida em dois estudos, um deles randomizado, que demonstraram eficácia e tolerabilidade semelhante entre os pacientes que fizeram a troca e aqueles que mantiveram o uso da formulação de liberação imediata.<sup>12,13</sup> A substituição foi bem-sucedida, independentemente da faixa etária ou do uso concomitante de levodopa.<sup>12</sup>

Concluindo, o pramipexol de liberação prolongada é um recurso terapêutico importante e eficaz para os pacientes com DP, pois promove a melhora dos sintomas motores e não motores.<sup>4,5</sup> O pramipexol de liberação prolongada é mais conveniente, sendo preferido pelos pacientes devido à comodidade posológica –o que leva a uma maior adesão ao tratamento–, além de fornecer concentrações plasmáticas mais estáveis quando comparado à formulação de liberação imediata.<sup>3,5</sup> A terapêutica da DP pode ser influenciada positivamente com o pramipexol de liberação prolongada, considerando, ainda, que o custo de tratamento atual é semelhante ao das opções convencionais, trazendo condições reais de os pacientes aderirem ao tratamento prescrito e colherem os potenciais benefícios mostrados nos estudos mais recentes.<sup>14</sup>

### Referências bibliográficas

1. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. 6:65-74, 2014.
2. European Parkinson's Disease Association [homepage na internet], 2016. [acesso em 12 de Nov. de 2016]. Disponível em: [www.epda.eu.com/en/](http://www.epda.eu.com/en/)
3. Frampton JE. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease. *Drugs* 74(18):2175-2190, 2014.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 228 de 10 de maio de 2010 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Parkinson. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo. Brasília, DF. 11 de maio de 2010. Seção 1. p. 42-45.
5. Antonini A, Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:297-302, 2011.
6. Adler C. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 20(S11):23-29, 2004.
7. Abdel-Salam A, Omar ME. Prevalence, clinical features and treatment of depression in Parkinson's disease: an update. *World J Neurol* 5(1):17-38, 2015.
8. Zhang LM, et al. Dopamine agonists exert Nurrl-1-inducing effect in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease. *Chin Med J* 128(13):1755, 2015.
9. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 25(15):2542-2549, 2010.
10. Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 77(8):759-66, 2011.

11. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 77(8):767-774, 2011.
12. Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 25(14):2326-2332, 2010.
13. Iijima M, Osawa M, Maruyama K, Uchiyama S, Kitagawa K. Self-reported adherence after overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease* 4:13-19, 2015.
14. Revista Kairos - edição de dezembro/2016.

## Redução do risco cardiovascular em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: papel potencial da ezetimiba

*Digestive Diseases and Sciences* 61(12):3425-3435, 2016



EE.UU.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a causa mais comum de hepatopatia crônica em países ocidentais, acometendo 30 milhões de indivíduos nos EUA.<sup>1,2</sup> A DHGNA é caracterizada por acúmulo intra-hepático de lipídeos, na ausência de ingestão etílica significativa, infecção viral ou fármacos esteatogênicos.<sup>3</sup>

Considera-se que a DHGNA é a manifestação hepática da síndrome metabólica, estando associada à dislipidemia, obesidade, resistência à insulina<sup>4</sup> e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV).<sup>5,6</sup> Pacientes com DHGNA apresentam aumento da espessura intimal das artérias carótidas (CIMT),<sup>7</sup> diminuição da reserva de fluxo coronariano,<sup>8</sup> aterosclerose acelerada, doença arterial coronariana (DAC) precoce e maior risco de acidente vascular cerebral.<sup>9</sup>

Na DHGNA, os lipídeos tóxicos que se acumulam no fígado são compostos de colesterol não esterificado e ácidos graxos, produtos da via exógena do colesterol.<sup>10</sup> Recentemente, a atenção tem sido direcionada ao potencial papel terapêutico dos hipolipemiantes, como as estatinas e os inibidores da absorção de colesterol, como a ezetimiba. A ezetimiba tem como alvo a proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) que está presente nos enterócitos e no fígado, regulando a absorção do colesterol da dieta e biliar.<sup>11</sup>

Evidências mostram que a DHGNA, especialmente o subtipo esteato hepatite não alcoólica (NASH), exacerba a resistência à insulina e promove dislipidemia e DCV.<sup>12</sup> Acredita-se que isso decorre da expansão do tecido adiposo visceral, aumento da lipólise, alteração na concentração de lipoproteínas circulantes e inflamação sistêmica. A expansão da obesidade visceral libera diversas moléculas que promovem resistência à insulina

e aterosclerose.<sup>13</sup> Por outro lado, estudos recentes demonstraram que a DHGNA é uma consequência da resistência à insulina, e não sua causa.<sup>14</sup>

Uma metanálise recente com 3497 pacientes mostrou que a DHGNA se associa ao aumento da CIMT e da aterosclerose carotídea.<sup>7</sup> Além da lesão endotelial, os pacientes com DHGNA apresentam comprometimento da capacidade de recuperação de endotélio lesionado, por redução das células progenitoras endoteliais da medula óssea.<sup>15</sup>

Diversos estudos epidemiológicos mostram maior incidência de DCV nos pacientes com DHGNA.<sup>16-20</sup> A associação entre DHGNA e DCV persiste mesmo na ausência de diabetes e fatores de risco cardiovascular tradicionais,<sup>21,22</sup> sendo a DHGNA um preditor independente de DCV.<sup>16,19,23</sup> Os mecanismos específicos envolvidos nessa associação não estão claramente definidos, e a forte relação entre DHGNA, obesidade e resistência à insulina dificulta determinar a causalidade. O aumento do risco cardiovascular parece estar relacionado com a gravidade da DHGNA, sendo maior em pacientes com níveis mais elevados de amino transferase de alanina (ALT).<sup>24,25</sup> Ainda, foi demonstrado, em seguimento de 18 anos de 11.154 pacientes e em uma metanálise, que a presença de DHGNA se associa ao aumento da mortalidade cardiovascular.<sup>26,27</sup>

O tratamento da DHGNA inclui dieta, perda de peso, mudanças do estilo de vida e hipolipemiantes para a redução do risco cardiovascular.<sup>3,28,29</sup>

Embora pacientes com transaminases elevadas tenham sido excluídos da maioria dos estudos randomizados de estatinas na prevenção de DAC, as estatinas parecem ser seguras e eficazes em pacientes com hepatopatia crônica,<sup>30</sup> podendo, inclusive, causar regressão da DHGNA.<sup>31,32</sup> A análise *post-hoc* do estudo GREACE mostrou que pacientes com DAC estável e níveis elevados de transaminases por DHGNA que receberam atorvastatina apresentaram redução de eventos cardiovasculares,<sup>33</sup> porém faltam estudos prospectivos com estatinas em pacientes com DHGNA.

Pacientes que não atingem os níveis-alvo de LDL-colesterol com estatinas podem necessitar do uso de hipolipemiantes adicionais, como a ezetimiba. A ezetimiba é um inibidor potente da NPC1L1, um transportador que regula a absorção de colesterol da dieta e a reabsorção de colesterol hepatobiliar.<sup>10</sup> Ao bloquear o transporte de colesterol mediado pela NPC1L1, a ezetimiba diminui a oferta de colesterol da dieta para o fígado.<sup>11</sup> Com isso, acredita-se que a ezetimiba possa se associar à redução da esteatose hepática e benefícios clínicos na DHGNA.<sup>34</sup>

Estudos pré-clínicos demonstraram que a ezetimiba atenua a esteatose hepática, melhora a resistência à insulina<sup>35</sup> e diminui a expressão gênica lipogênica.<sup>36</sup> Em humanos, a ezetimiba diminui diversos marcadores de disfunção cardiometabólica,<sup>37-42</sup> e, em dois estudos pilotos, a ezetimiba diminuiu a esteatose hepática e a atividade da DHGNA em biópsias hepáticas após seis e 24 meses de tratamento.<sup>43,44</sup>


Em um estudo randomizado que incluiu 25 pacientes obesos com DHGNA, a combinação de ezetimiba e dieta pobre em gorduras diminuiu o LDL-colesterol, triglicérides intra-hepáticos, PCR e os níveis de gordura hepática.<sup>39</sup> No primeiro estudo randomizado que incluiu biópsia hepática pós-tratamento, o uso de ezetimiba por seis meses se associou à melhora do balonamento dos hepatócitos e da fibrose em pacientes com DHGNA.<sup>41</sup>

Recentemente, o estudo MOZART incluiu pacientes com NASH e fez avaliação por ressonância magnética e elastografia em pacientes que receberam ezetimiba ou placebo por 24 semanas. Não ocorreu melhora da

histologia hepática, porém apenas 35 dos 50 pacientes repetiram a biópsia pós-tratamento. Por outro lado, a ezetimiba se associou à redução significativa da gordura hepática, observada em ressonância magnética.<sup>45</sup>

O uso da ezetimiba concomitante à estatina normalizou o colesterol livre hepático e melhorou os níveis de ALT e a inflamação e fibrose hepáticas em estudo pré-clínico.<sup>46</sup> Entretanto, ainda não se sabe se a combinação de ezetimiba e estatina pode se associar a benefícios particulares e à redução do risco cardiovascular na DHGNA.

Concluindo, os pacientes com DHGNA apresentam risco maior de DCV. Evidências sugerem que a ezetimiba pode melhorar marcadores bioquímicos e histológicos da DHGNA.

 **Información adicional en**  
[www.sicisalud.com/pdf/ac\\_hi789\\_n0616.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/ac_hi789_n0616.pdf)

### Referências bibliográficas

- Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 178:38-45, 2013.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64:73-84, 2016.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142:1592-1609, 2012.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-923, 2003.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 65:589-600, 2016.
- Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 61:1246-1267, 2016.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 49:600-607, 2008.
- Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 211:182-186, 2010.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 55:885-904, 2012.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 52:175-191, 2013.
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beau A, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 57:363-368, 2003.
- Targher G, Zoppini G, Day CP. Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic liver disease. *Gut* 60:1602-1603, 2011. (author reply 1603-1604).
- Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 322:1539-1543, 2008.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 5:1544-1560, 2013.
- Chiang CH, Huang PH, Chung FP, et al. Decreased circulating endothelial progenitor cell levels and function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE* 7:e31799, 2012.
- Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 54:3541-3546, 2005.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30:1212-1218, 2007.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44:865-873, 2006.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* WJG 13:1579-1584, 2007. ----
- Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:27-38, 2008.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:234-238, 2009.
- Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Chung RT, Shaw SY. Using an electronic medical records database to identify non-traditional cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 111:671-676, 2016.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 51:1947-1953, 2008.

- Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 43:1145-1151, 2006.
- Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 33:1190-1200, 2012.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 57:1357-1365, 2013.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43:617-649, 2011.
- Corey KE, Chalasani N. Management of dyslipidemia as a cardiovascular risk factor in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:1077-1084, 2014.
- European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the O. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts* 9(European Association for the Study of D):65-90, 2016.
- Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 62:18-23, 2015.
- Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 106:71-77, 2011.
- Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- $\alpha$  lowering property. *Dig Liver Dis* 44:492-496, 2012.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post hoc analysis. *Lancet* 376:1916-1922, 2010.
- Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol* 633:62-70, 2010.
- Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* WJG 12:4369-4376, 2006.
- Jia L, Ma Y, Rong S, et al. Niemann-Pick C1-Like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis. *J Lipid Res* 51:3135-3144, 2010.
- Hughes EA, Tracey I, Singhal S, Patel J. Unexpected beneficial effect in the use of ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *Med Hypotheses* 67:1463-1464, 2006.
- Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 60:914-921, 2006.
- Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 33:1134-1139, 2010.
- Enjoji M, Machida K, Kohjima M, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 9:29, 2010.
- Takehisa Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 57:878-890, 2014.
- Simon TP, Park JG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R, on behalf of the IMPROVE IT investigators. Fatty Liver Index is reduced with Ezetimibe in an analysis of 15,095 patients randomized to ezetimibe vs. placebo in the IMPROVE IT trial (oral presentation). In. American Heart Association, Scientific Sessions. Orlando, Florida; 2015. 43. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46:101-107, 2011.
- Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 40:566-573, 2010.
- Lomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 61:1239-1250, 2015.
- Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 45:546-557, 2015.

### Comentario crítico

*A ezetimiba é o primeiro fármaco hipolipemiante inibidor da proteína NPC1L1, presente no intestino e no fígado.<sup>1</sup> Com isso, ela inibe a absorção intestinal e a reabsorção hepática do colesterol.<sup>1-4</sup> Dessa forma, a ezetimiba, além de reduzir a absorção do colesterol da dieta, diminui o colesterol endógeno de origem biliar.<sup>5</sup> Devido ao seu mecanismo de ação no intestino e no fígado, a ezetimiba promove reduções significativas dos níveis de LDL-colesterol e promove melhora da síndrome metabólica, da resistência à insulina e da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).<sup>1,6-12</sup>*

A melhora da DHGNA observada com a ezetimiba adquire importância clínica à medida que novos estudos demonstraram associação entre o risco cardiovascular e a DHGNA, independentemente da presença dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular,<sup>13,14</sup> sendo que o risco cardiovascular aumenta com a gravidade da DHGNA.<sup>15,16</sup> No entanto, ainda há dúvidas se a DHGNA é apenas um marcador de risco ou se existe alguma relação causal entre a DHGNA e o risco cardiovascular.<sup>17</sup>

A ezetimiba pode ser utilizada como monoterapia ou associada às estatinas, potencializando a redução dos níveis de LDL-colesterol, já que o mecanismo de ação da ezetimiba, atuando na NPC1L1 intestinal e hepática, é diferente das estatinas.<sup>1,5</sup> A ezetimiba é um fármaco seguro tanto em monoterapia, quanto associada à estatina,<sup>18</sup> pois é metabolizada pelas enzimas do sistema do citocromo CYP450, o que lhe confere ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas.<sup>5,18</sup>

Estudos clínicos demonstraram que a ezetimiba, em combinação a uma estatina, associa-se a uma maior redução do LDL-colesterol do que elevar a dose da estatina. Então, isso se associa também a menos efeitos adversos que podem ocorrer com estatinas em doses altas.<sup>18-20</sup> Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a associação de ezetimiba à atorvastatina 10 mg promoveu redução do LDL-colesterol semelhante à obtida com a dose máxima (80 mg) de atorvastatina, além de promover melhora dos níveis de HDL-colesterol, triglicérides e proteína C-reativa de alta sensibilidade.<sup>20</sup>

Em outro estudo randomizado e duplo-cego, a associação de ezetimiba à rosuvastatina promoveu redução de 21% dos níveis de LDL-colesterol, enquanto dobrar a dose da rosuvastatina promoveu melhora de apenas 5.7% destes níveis ( $p < 0.01$ ). A ezetimiba ainda se associou à maior porcentagem de pacientes que atingiram níveis de LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dl e abaixo de 70 mg/dl em comparação com a dose dobrada de rosuvastatina.<sup>19</sup> Esses resultados são importantes no momento da decisão, já que as diretrizes recomendam diminuir os níveis de LDL-colesterol para menos de 70 mg/dl ou, quando não for possível, reduzir em 50% ou mais os níveis iniciais.<sup>21,22</sup>

Um estudo importante para a prática clínica –estudo IMPROVE-IT– foi publicado recentemente no New England Journal of Medicine, demonstrando redução maior de eventos cardiovasculares com o uso da ezetimiba, em associação à estatina, em comparação ao uso isolado de estatina. Esse foi um grande estudo randomizado, que incluiu mais de 18 mil pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda, e níveis baixos a intermediários de LDL-colesterol (50 a 125 mg/dl ou entre 50 e 100 mg/dl se já em uso de estatina).<sup>23</sup>

Os pacientes que utilizaram a ezetimiba em associação à estatina apresentaram redução da ocorrência de AVC isquêmico em 21% e de infarto do miocárdio em 13%, além de alcançarem diminuições significativas em todos os demais parâmetros metabólicos, representando uma razão de risco de 0.936 (intervalo de confiança 95%: 0.89-0.99;  $p = 0.016$ ) em comparação ao uso isolado de estatina, em seguimento de sete anos,<sup>23</sup> reforçando o papel importante da ezetimiba em pacientes de alto risco cardiovascular.

**Concluindo, a ezetimiba é um fármaco hipolipemian- te com exclusiva ação inibitória da absorção intestinal e reabsorção hepática do colesterol, associando-se a reduções significativas dos níveis de LDL-colesterol. A possibilidade de utilização da ezetimiba tanto em monoterapia quanto associada a uma estatina, reforça seu importante e significativo papel na redução do risco cardiovascular, especialmente em pacientes em alto risco, incluindo aqueles com DHGNA. Estes fatos conferem ezetimiba amplas possibilidades de aplicações terapêuticas, todas baseadas em seu mecanismo de ação diferenciado e exclusivo.<sup>1,2,4,8,9,11-13,16</sup>**

#### Referências bibliográficas

1. Park SW. Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1. *Diabetes Metab J* 37:240-248, 2013.
2. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5:455-462, 2005.
3. Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res* 48:699-708, 2007.
4. Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, Davies JP, Nilsson LM, Yu L. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 117:1968-1978, 2007.
5. Cheng AY. Clinical use of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol* 10(Suppl A):21A-25A, 2003.
6. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 584:118-124, 2008.
7. Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E1030-038, 2009.
8. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 581:5664-5670, 2007.
9. Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 12:4369-4376, 2006.
10. Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc111-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295:G776-783, 2008.
11. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 33:1134-1139, 2010.
12. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Kubota K, Maeyama S, Nakajima A. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 40:613-621, 2010.
13. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:234-238, 2009.
14. Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Chung RT, Shaw SY. Using an electronic medical records database to identify non-traditional cardiovascular risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 111:671-676, 2016.
15. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 43:1145-1151, 2006.
16. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 33:1190-1200, 2012.
17. Simon TG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R. Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Potential Role of Ezetimibe. *Dig Dis Sci* 61(12):3425-3435, 2016.
18. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 23(11):1463-1474, 2003.
19. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol* 108:523-530, 2011.
20. Ballantyne CM, Hourii J, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 107:2409-2415, 2003.
21. Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 32:1769-1818, 2011.
22. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 101:1-22, 2013.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, 2015.

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **Innovations in Gastroenterology, 2017 Symposium**  
Tel Aviv, Israel  
4 al 7 de enero de 2017  
[www.comtecmed.com](http://www.comtecmed.com)
- **XXVIII Congreso Nacional de Urología**  
Caracas, Venezuela  
1 al 4 de febrero de 2017
- **VIII Workshop Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP)**  
Santiago de Compostela, España  
23 y 24 de febrero de 2017  
[www.sepy.es/es/home](http://www.sepy.es/es/home)
- **VI NEUROIMC**  
Madrid, España  
13 y 14 de enero de 2017  
[www.bcongresos.com](http://www.bcongresos.com)
- **V Jornadas Nacionales Diabetes SEMERGEN**  
Oviedo, España  
24 y 25 de marzo de 2017  
[www.jornadasdiabetes.com](http://www.jornadasdiabetes.com)
- **California Association of Neurological Surgeons Annual Meeting**  
San Francisco, EE.UU.  
13 al 15 de enero de 2017  
[www.cans1.org](http://www.cans1.org)
- **XI Congreso Internacional de Cirugía Bariátrica y Metabólica**  
Mendoza, Argentina  
17 al 20 de mayo de 2017  
[www.congresobariatrica.com.ar](http://www.congresobariatrica.com.ar)
- **VII Jornadas de Excelencia en Farmacia Hospitalaria "El paciente integrado en el sistema"**  
Madrid, España  
26 de enero de 2017
- **XI Reunión Diabetes y Obesidad**  
Málaga, España  
27 y 28 de enero de 2017  
[www.fesemi.org](http://www.fesemi.org)
- **ECNP 2017 - 30<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress**  
París, Francia  
2 al 6 septiembre de 2017  
[www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu)

