



Referências:

- World Health Organization. Action Programme on Essential Drugs. Guide to Good Prescribing: a practical manual. Geneva: WHO; 1994. WHO/DAP/94.11. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/who-dap-94-11-en.pdf>
- Rangel SM, Cassiani SHB. Administração de medicamentos injetáveis por via intramuscular: conhecimento dos ocupacionais de farmácias. Revista da Escola de Enfermagem da USP 2000 Jun; 34(2): 138-44.
- Rangel SM, op. cit. p. 142 *apud* Atkinson LD, Murray ME. Fundamentos de enfermagem: introdução do processo de enfermagem. Rio de Janeiro: Guanabara; 1995.
- General Clinical Research Center. The Ohio State University Medical Center. Giving Medicine By Intramuscular Injection; 1999.
- Rangel SM, op. cit. p. 142 *apud* Villarejo FJ, Pascual AM. Injection injury of the sciatic nerve (370 cases). Child's Nerv Syst 1993; 9: 229-32.
- Rangel SM, op. cit. p. 143 *apud* Greenblatt D, Allen MD. Intramuscular Injection - site complications. J Am Med Awards 1978; 240 (6): 542-4.
- Excerpts from Nursing Procedures: Intramuscular injection Technique. 3th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; p. 243-247. Acessado em: www.breastcancerprofessional.com/contents/public/onc/nursing.pdf
- Giovannetti M, Machado MAC, Borelli Jr M, Ikejiri CI, Alonso N, Branco PD. Necrose tecidual: efeito colateral do diclofenaco de sódio, relato de casos e discussão da fisiopatologia. Rev Hosp Clin Fac Méd São Paulo 1993; 48 (1): 39-42.
- Rangel SM, op. cit. p. 143 *apud* Cockshott WP. Intramuscular or intralipomatous injection? N Eng J Med 1982; 307 (6): 356-8.
- Pillars PI, O'Connor N. Tissue Necrosis and Necrotizing Fasciitis After Intramuscular Administration of Diclofenac. The Annals of Pharmacotherapy 1995 March; 29: 264-6.
- Gebert K. Embolitic lumbar artery occlusion following benzathinpenicillin (Penduran). A case contribution to Nicolau syndrome in adults. Psychiatr Neurol Med Psychol. 1980 Jul; 32(7):443-6.
- Ryngestad T, Kvam AM. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren®). Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 1128-30.
- Stricker BH, van Kasteren BJ. Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau syndrome (letter). Annals of Internal Medicine 1992; 117(12): 1058-9.
- Varga L, Asztalos L. Nicolau syndrome after ketazon injections. Orv Hetil. 1990 May 27; 131(21):1143-6.
- Wronecki K, Czernik J. The Nicolau Syndrome in children. Z Kinderchir. 1981 Apr; 32(4): 367-70.
- Oliveira VT, Cassiani SHB. Análise técnica e científica da administração de medicamentos por via intramuscular em crianças por auxiliares de enfermagem. Acta Paul Enf. 1997 Mai/Ago; 10(2): 49-61.
- Kahn LH, Styr BA. Necrotizing soft tissue infections reported with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Pharmacother 1997; 31:1034-9.
- Golman B, Golman R, Castro LGM, Mizoguchi M. Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. An Bras Dermatol 1991; 66(2): 65-9.
- Schäbitz WR, Berger C, Knauth M, Meinck HM, Steiner T. Hypoxic brain damage after intramuscular self-injection of diclofenac for acute back pain. European Journal of Anaesthesiology 2001; 18: 763-5.
- Famaey JP. The interest of intramuscular administration of NSAIDs. Revista Brasileira de Reumatologia 1994 Jul/Ago; 34(4):153-4.
- Browne BA, Holder EP, Rupnick L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis. American Journal of Health-System Pharmacists 1996 Feb; 53: 265-9.
- Sanchez GF, Tamez HE. Síndrome de Nicolau por la administración intramuscular de diclofenaco. Rev Invest Clin 1999; 51(1): 71.
- Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. British Journal of Dermatology 2004; 150: 385-7.
- Cassiani SHB, Rangel SM, Tiago F. Complicações após aplicações, por via intramuscular, do diclofenaco de sódio: estudo de um caso. Medicina, Ribeirão Preto 1998 Jan/Mar; 31: 99-105.
- Corazza M, Capozzi O, Virgili A. Five cases of livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome) due to bismuth salts and various other non-steroidal anti-inflammatory drugs. JEADV 2001; 15: 585-8.
- McGee AM, Davison PM. Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. British Journal of Anaesthesia 2002; 88(1): 139-40.
- Grass H, Schuff A, Bertram C, Rothschild MA. Die intramuskuläre Applikation von Diclofenac – Fallbericht und kritische Betrachtung einer therapeutischen Massnahme. Z Orthop 2004; 142: 489-92.
- Mayrink M. Soft-tissue sarcoma arising from a tissue necrosis caused by an intramuscular injection of diclofenac. Plastic and Reconstructive Surgery 2003 Dec; 112 (7): 1970-1.
- Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or "Injectitis" – Staphylococcus aureus Multiple Abscesses Following Intramuscular Injections. IMAJ 2003 April; 5: 295-6.
- Lockey AS. Patient preference for route of diclofenac. Injury 1998; 29(2):99-100.
- Diclofenac. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado. Vol.125; 2005.
- Drug Evaluation Subcommittee. Alert about intramuscular diclofenac. Medical Informatics Committee of the Sri Lanka Medical Association. MEDI INFO 1998 Aug; 2(7). Acessado em: <http://www.infolanka.com/org/mediinfo/mediinfo27.html>
- Diclofenac sodium. In: Joint Formulary Committee. British National Formulary. 50 th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005. Acessado em: <http://www.bnf.org/bnf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBM: compêndio de bulas de medicamentos. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde, 2005; p. 1240.

Evidência Farmacoterapêutica^c

Rosuvastatina

Vivacor® e Crestor® (ambos produzidos pela Astra Zeneca; o Vivacor® é comercializado pela Biosintética); comprimido revestido 10 mg e 20 mg, embalagens com 10 ou 30 unidades.¹

☆☆ **Não Apresenta Novidade:**^d fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

As doenças cardiovasculares, que compreendem a doença isquêmica do coração e a doença vascular cerebral (ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral), representam a principal causa de mortalidade do mundo e correspondem à cerca de 25% das mortes no Brasil.² De acordo com o projeto "Estudo de Carga de Doença no Brasil", realizado em 1998, ocorrem mais de 380.000

mortes por doenças cardiovasculares, anualmente, em nosso país.³ Dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam taxa anual de mortalidade por causas combinadas (doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares), em 2002, de 95,73 por 100.000 habitantes.⁴

Os principais fatores de risco para doença cardiovascular são: o tabagismo, a dislipidemia, o diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica, o sedentarismo e a obesidade. Intervenções que favoreçam a redução e/ou o controle desses fatores, diminuem a morbi-mortalidade, principalmente em populações sob risco.^{2,5}

As dislipidemias, caracterizadas por elevação das concentrações plasmáticas de colesterol de baixa densidade (LDL-C), redu-

^c A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emilia Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano.

^d Classificação do medicamento:

☆☆☆☆ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

☆☆☆☆ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

☆☆☆☆ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

☆☆ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

☆ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



ção das concentrações de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também aumento de triglicerídeos (TG), constituem importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares.² Contudo, isoladamente, a colesterolemia é considerada indicador de risco de eventos coronarianos relativamente inconsistente; os métodos mais confiáveis para estimar esse risco são os que levam em conta, também, os fatores: tabagismo, diabetes melito, inatividade física, obesidade, hipertensão e idade.^{6,7}

A abordagem terapêutica se baseia nas concentrações séricas de LDL-C e no perfil de risco dos indivíduos.⁵⁻⁸ Para aqueles com até um fator de risco, LDL-C de 160 mg/dL justifica a recomendação de mudança do estilo de vida por seis meses, antes de usar medicamento. Quando houver dois fatores de risco, e LDL-C de 130 mg/dL, sem resultado satisfatório após três meses de medidas não-farmacológicas, recomenda-se o uso de medicamentos. Havendo mais de dois fatores de risco, ou diabetes, e LDL-C de 100 mg/dL, recomenda-se tratamento farmacológico imediato. Quando o risco cardiovascular é muito alto, pode-se adotar LDL-C de 70 mg/dL para início de tratamento medicamentoso.⁵

A associação de dieta (redução da ingestão de lipídios e de carboidratos), prática de exercícios físicos adequados e, se não houver controle desejável da colesterolemia, adição de fármacos hipolipemiantes, como as estatinas, é a melhor estratégia para reduzir o LDL-C.^{2,5} As estatinas são mais eficazes que outras classes de medicamentos na redução do LDL-C, mas são menos eficazes que os fibratos, na redução de triglicerídeos.⁶

Vários estudos demonstraram que o uso de estatinas está associado à redução de risco cardiovascular, por diminuição de eventos coronarianos, de todos os eventos cardiovasculares e mortalidade total.^{6,9}

A rosuvastatina é uma das mais novas estatinas presentes no mercado brasileiro. Trata-se de um inibidor da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase - envolvida na síntese de colesterol, especialmente no fígado - com ação similar às demais estatinas.^{6,10,11}

Quanto à diminuição da concentração sérica de colesterol, a rosuvastatina apresenta-se mais potente que as demais estatinas.¹² Contudo, os ensaios clínicos randomizados publicados, comparando a rosuvastatina com a atorvastatina, sinvastatina e pravastatina apresentam, em geral, baixa qualidade metodológica, e nenhum deles avaliou redução da taxa de mortalidade e morbidade cardiovasculares, que são desfechos de maior relevância clínica.¹³⁻¹⁷

Enquanto não estiverem disponíveis os resultados de novos estudos que avaliem desfechos de maior significado clínico, o uso da rosuvastatina deve ser reservado aos casos de ineficácia terapêutica ou intolerância a estatinas de maior experiência clínica, como pravastatina, sinvastatina e atorvastatina.

As estatinas devem ser usadas com cautela em pacientes com história de doença hepática ou consumo elevado de álcool. O hipotireoidismo, quando presente, deve ser controlado adequadamente antes de iniciar tratamento com uma estatina.⁶

A rabdomiólise associada com o uso de estatinas e fibratos tem incidência rara, contudo, pode ser maior em indivíduos com disfunção renal e, possivelmente, naqueles com hipotireoidismo. O uso concomitante de uma estatina com medicamentos que aumentam sua concentração plasmática potencializa o risco de toxicidade muscular; o tratamento concomitante, de um fibrato com uma estatina, também pode promover um aumento do risco.⁶ As associações atorvastatina + fenofibrato e sinvastatina + gemfibrozila, respectivamente, apresentaram incidência aproximada de rabdomiólise de 22 e 19 casos por 10.000 pessoas/anos; estes índices são cerca de 40 vezes maiores do que os observados com as estatinas isoladamente. O NND^a,

para admissão hospitalar por rabdomiólise, para um ano de tratamento com atorvastatina, pravastatina, ou sinvastatina, em associação a um fibrato, foi de 1672. Para pacientes a partir de 65 anos, diabéticos, tratados com uma estatina e um fibrato, o NND foi de 484. O uso combinado de cerivastatina^f e gemfibrozila produziu uma taxa de 1.035 por 10.000 pessoas/anos, com um NND de cerca de 10.¹⁸

Última revisão: 25.11.2005

Referências bibliográficas:

1. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline; 2005.
2. Picon PD, Polanczik CA, Amaral KM. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. In: Picon PD, Beltrame A (eds.). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>
3. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004; 9(4): 897-908.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2004 (IDB-2004). Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Acessado em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2004/matriz.htm>
5. Wannmacher L, Costa AF. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados Set 2004*; 10 (1): 1-6.
6. Rosuvastatin. In: Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 49 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005. Acessado em: <http://www.bnf.org/bnf>
7. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effective Health Care* 1998 Feb; 4(1): 1-16. Acessado em: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc41.pdf>
8. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239. Acessado em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3up04.pdf>
9. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340-6.
10. Rosuvastatin. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 125, 2005.
11. Rosuvastatin. In: Klasko RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 125, 2005.
12. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Jun; 326: 1423-9.
13. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, Cresman M. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: A randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2004; 148(1): H1-9.
14. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002; 144(6): 1036-43.
15. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1287-93.
16. Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto AM, Raza A, Chitra R, Hutchinson H. Comparison of Effects on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Type IIa or IIb Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 268-75.
17. Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, McPherson R, Chitra RR, Simonson SG. Comparative Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin Across Their Dose Ranges in Patients With Hypercholesterolemia and Without Active Arterial Disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 33-41.
18. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2582-2590.

^a Número de pacientes necessário para tratar para se observar um evento adverso (neste caso, admissão hospitalar desencadeada por rabdomiólise).

^f A cerivastatina (Lipobay® - Bayer) foi retirada do mercado mundial em 2001.