

rbm

Revista Brasileira de Medicina

VOLUME 69 - nº 7 - JULHO DE 2012

ISSN 0034-7264



COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR

Pneumonias

Liana S. Coelho, Simone A. do Vale, Irma de Godoy, Suzana E. Tanni


GRUPO EDITORIAL MOREIRA JR.

Estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de duas formulações de rosuvastatina cálcica em voluntários sadios de ambos os sexos

Study of relative bioavailability/bioequivalence of two formulations of rosuvastatin calcium in healthy volunteers for both sexes

Unitermos: equivalência terapêutica, rosuvastatina cálcica, biodisponibilidade, farmacocinética, cromatografia, bioequivalência.

Uniterms: therapeutic equivalency, rosuvastatin calcium, bioavailability, pharmacokinetics, chromatography, bioequivalence.

RESUMO

O estudo foi realizado para comparar a biodisponibilidade de duas formulações de rosuvastatina cálcica 20 mg comprimido revestido (rosuvastatina cálcica do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A formulação teste e Crestor® da AstraZeneca do Brasil Ltda. formulação referência, Brasil) em 24 voluntários de ambos os sexos. O estudo foi aberto, aleatorizado, 2-sequências, 2-períodos, cruzado, dose única com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. As amostras de sangue foram obtidas ao longo de um intervalo de 96 horas. As concentrações de rosuvastatina cálcica foram determinadas através de espectrometria de massa (UPLC-MS-MS), utilizando atorvastatina como padrão interno. A partir dos dados obtidos se calcularam os seguintes parâmetros farmacocinéticos: ASC_{0-4} , ASC_{0-100} e C_{max} . A média geométrica de rosuvastatina cálcica/Crestor® 20 mg foi de 93,97% para ASC_{0-4} , 97,43% para ASC_{0-100} e 93,63% para C_{max} . Os intervalos de confiança de 90% foram de 82,26%-107,34%, 85,82%-110,61% e 81,58%-107,45%, respectivamente. Uma vez que os intervalos de confiança de 90% para C_{max} e ASC_{0-4} estiveram dentro da faixa de 80%-125% proposta pelo FDA e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil), conclui-se que o comprimido de rosuvastatina cálcica de 20 mg foi bioequivalente ao comprimido de Crestor® de 20 mg e, dessa forma, o produto teste pode ser considerado intercambiável na prática médica.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é um dos problemas clínicos mais comuns na prática médica. A importância de distúrbios de lipoproteínas plasmáticas e anormalidades no metabolismo lipídico caracterizadas por hipercolesterolemia como fator etiológico no desenvolvimento de aterosclerose e consequentes eventos isquêmicos cardíacos como angina e infarto são, atualmente, cada vez mais apoiadas por considerável número de estudos populacionais e epidemiológicos (Moghadasian et al., 2002; Kritchevsky et al., 1995; Lichtman et al., 1999).

A doença aterosclerótica é a princi-

pal causa de mortalidade no Brasil. Os fatores de risco da aterosclerose fornecem evidências para a utilização dos hipolipemiantes na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular e em muitas outras situações clínicas, de acordo com as estimativas de risco. Nos últimos anos, ensaios clínicos e terapêuticos evidenciaram o benefício do tratamento das hiperlipidemias na prevenção da doença aterosclerótica, em particular das coronárias. Os indivíduos com doença coronariana estabelecida apresentam benefício com o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia, com uma redução de 20%-35% dos eventos cardíacos e uma redução de até 30% dos obi-

Eduardo Abib Júnior

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
Tel.: (19) 3521-7098.
Scentryphar Pesquisa Clínica.
CEP 13020-420, Campinas, SP, Brasil
Tel.: (19) 3232-6350.

Luciana Fernandes Duarte

Renata Pereira

Scentryphar Pesquisa Clínica
CEP 13020-420, Campinas, SP, Brasil
Tel.: (19) 3232-6350.

Douglas Costa Moraes

Leila Gonçalves Lima

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. CEP 07034-0904, Guarulhos, SP, Brasil, Tel.: (11) 2608-6415.

Daniele Savio

Sérgio Pengo

R&D Labs s.r.l., 21047 - Saronno - VA - Itália, Tel.: (39) 02 9670-0802

Endereço para correspondência:

Eduardo Abib Júnior
Scentryphar Pesquisa Clínica
Av. Barão de Itapura, 885
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3232-6350 - Fax: (19) 3231-6715
E-mail: eabib@scentryphar.com

Recebido para publicação em 06/2012.
Aceito em 07/2012.

© Copyright Moreira Jr. Editora.
Todos os direitos reservados.

tos totais (Moghadasian et al., 2002; Kritchevsky et al., 1995; Lichtman et al., 1999; Melo et al., 2007; Michael et al., 2000; Forti et al., 2008).

As estatinas são uma classe de medicamentos com ação hipolipemiante empregadas na Medicina para tratar os níveis de colesterol no sangue. Nas últimas décadas as estatinas têm se destacado como uma das estratégias mais efetivas para a redução dos riscos de doenças cardiovasculares. A maioria dos trabalhos tem enfatizado a eficácia das estatinas na redução dos lipídios, através da inibição da enzima HMG-CoA redutase, responsável pela conversão da HMG-CoA a ácido mevalônico, precursor do colesterol. Esta enzima é alvo para a intervenção farmacológica por sua atuação na biossíntese do colesterol. As estatinas diminuem os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da enzima e da síntese de colesterol no fígado, aumentando o número de receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL) na superfície do hepatócitos, com consequente aumento da absorção e do catabolismo da LDL (Davignon et al., 2004; Wassmann et al., 2001; Kwak et al., 2000; Mason et al., 2003; Masato et al., 2002; Ichiki et al., 2001; Walter et al., 2002).

A rosuvastatina é um fármaco do grupo das estatinas utilizado no tratamento da hipercolesterolemia para retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose, com resultados efetivos na redução de risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Possui absorção rápida com picos plasmáticos ocorrendo entre 3 e 5 horas após administração. A absorção aumenta de forma linear com doses maiores de rosuvastatina, com exposição sistêmica proporcional às doses existentes. É excretada como composto primário nas fezes, com aproximadamente 90% da dose oral de fármaco excretada de forma inalterada (Harper et al., 2007; Taggart et al., 2001; Buckett et al., 2000; Brown et al., 2001; Smith et al., 2000; Schuster et al., 2003; Jones et al., 2003; Chapman et al., 2002; Cooper et al., 2003; Schneck et al., 2003; Blasetto et al., 2003; Shepherd et al., 2003; Davidson et al., 2002; Ballan-

tyne et al., 2003; Moghadasian et al., 2000; Rader et al., 2003; Istvan et al., 2001).

O objetivo deste estudo foi comparar em voluntários saudáveis de ambos os sexos os perfis farmacocinéticos e avaliar a bioequivalência de uma formulação teste de rosuvastatina cálcica de 20 mg comprimido revestido, fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil (formulação teste) quando comparada a uma formulação comercial de 20 mg de rosuvastatina cálcica (Crestor®), produzida por AstraZeneca do Brasil Ltda., Brasil (formulação referência).

MÉTODOS

Protocolo do estudo

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado foi obtido de todos os participantes antes do início do estudo. A etapa clínica do estudo foi realizada em Scentryphar Pesquisa Clínica (na cidade de Campinas, São Paulo, Brasil) e a etapa bioanalítica na R&D Labs (Saronno, VA, Itália).

Voluntários

Vinte e quatro voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18 e 44 anos (DPM \pm média: 7,97 \pm 28,46 anos), com alturas entre 152,00 cm e 183,00 cm (DPM \pm média: 0,09 \pm 166 cm), pesavam entre 49,00 kg e 88,00 kg (DPM \pm média: 7,96 \pm 67,21 kg) e dentro de 15% do peso corporal adequado foram incluídos neste estudo. Os indivíduos foram considerados elegíveis para participarem deste estudo se estivessem em conformidade com todos os critérios de inclusão e exclusão descritos no protocolo.

Após explicar a natureza e a finalidade do estudo, todos os voluntários forneceram seus consentimentos informados por escrito para participarem. O protocolo de estudo foi aprovado pela Universidade de Campinas/Unicamp, de acordo com os princípios éticos descritos na Declaração de Helsinki e em conformidade com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacio-

nal de Harmonização (ICH) (CPMP/ICH/135/95).

De acordo com o protocolo de estudo, todos os voluntários eram saudáveis. O bem-estar foi avaliado através de exame clínico, ECG e pelos seguintes testes laboratoriais: glicose sanguínea, ureia, creatinina, AST, ALT, fosfatase alcalina, Gama GT, bilirrubina total, albumina e proteínas totais, triglicérides, colesterol total, hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas e urina rotina. Todos os indivíduos foram negativos para HIV, HBV (exceto para pesquisa plasmalógica) e HCV. Foi realizado teste de gravidez para todas as mulheres participantes do estudo (β -HCG no sangue).

Medicamentos

A formulação teste utilizada foi a rosuvastatina cálcica 20 mg comprimido revestido (número de lote 0908379) e a formulação de referência foi o Crestor® 20 mg comprimido revestido (número de lote 90292).

Desenho do estudo

O estudo foi realizado objetivando a comparação da biodisponibilidade de duas formulações de rosuvastatina cálcica 20 mg comprimido revestido (rosuvastatina cálcica do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, formulação teste e Crestor® da AstraZeneca do Brasil Ltda., formulação referência) em condições de jejum.

O estudo foi aberto, aleatorizado, 2-sequências, 2-períodos, cruzado, dose única com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. Durante cada período, os voluntários foram hospitalizados e receberam uma refeição noturna normal, após um período de jejum (de pelo menos dez horas) receberam uma dose única de 20 mg de rosuvastatina cálcica sob a forma de comprimido de uma das duas formulações; 200 mL de água não gasosa foram dados imediatamente após a administração do medicamento. Todos os voluntários foram mantidos em jejum por quatro horas após a administração do medicamen-

to, após este período eles consumiram um almoço padronizado. Uma refeição noturna foi fornecida dez horas após a administração. Com o objetivo de se manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) seguiu um mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos durante o primeiro período de confinamento apresentavam a mesma quantidade e foram programadas do mesmo modo para o segundo período de confinamento. O consumo de líquidos foi autorizado *ad libitum* após duas horas da administração do medicamento, mas se evitou o consumo de bebidas contendo xantina, incluindo chá, café e bebidas à base de cola. A pressão arterial sistólica e diastólica, a frequência cardíaca e a temperatura foram registradas antes e em horários específicos (relatados no protocolo de estudo) após a administração do medicamento.

As amostras de sangue (6 mL) foram coletadas de uma veia adequada da fossa antecubital antes (pré-dose) e em 01:00; 02:00; 02:30; 03:00; 03:30; 04:00; 04:30; 05:00; 05:30; 06:00; 07:00; 08:00; 10:00; 12:00; 16:00; 20:00; 24:00; 36:00; 48:00; 72:00; 96:00 horas após a administração de cada comprimido de rosuvastatina cálcica de 20 mg.

Análise do medicamento

Após a coleta, por aproximadamente 30 minutos, as amostras de sangue ficaram em repouso. Logo após as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C. Imediatamente após a centrifugação um mínimo de 1,5 mL de plasma foi dispensado em tubos criogênicos. Os tubos das amostras foram congelados a -70°C e foram mantidos nesta temperatura até o momento da análise.

Para evitar variações interensaio, todas as amostras de um mesmo voluntário foram analisadas na mesma corrida analítica.

As concentrações plasmáticas de rosuvastatina cálcica foram determinadas por espectrometria de massa, utilizando atorvastatina como padrão interno (PI). Os analitos foram extraídos do plasma utilizando extração líquido-líquido. O mé-

todo validado mostrou um Limite Inferior de Quantificação de 1 ng/mL e uma linearidade > 0,98.

A coluna analítica utilizada foi a Aquity UPLC® BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm (Waters). As fases móveis utilizadas foram: Fase A: acetonitrila - metanol - água (10:10:80 v/v), contendo 0,2% de ácido fórmico; Fase B: acetonitrila - metanol - água (40:40:20 v/v), contendo 0,2% de ácido fórmico.

Análise farmacocinética e análise estatística

A constante de eliminação (K_e) foi estimada através de regressão linear dos pontos descrevendo a fase de eliminação em um gráfico log-linear utilizando o software SAS® Institute (Versão 9.2). A meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foi obtida a partir desta constante ($T_{1/2} = \ln(2)/K_e$). A concentração plasmática máxima observada (C_{max}) e o tempo necessário para alcançar esta concentração (T_{max}) foram obtidos diretamente a partir das curvas. As áreas sob a curva de concentração plasmática de rosuvastatina cálcica *versus* tempo de 0 a 96 horas (ASC_{0-96h}) foram calculadas aplicando-se a regra dos tra-

pézios. A extrapolação destas áreas para infinito ($ASC_{0-\infty}$) foi realizada através da adição do valor de C_{96}/K_e ao ASC_{0-96h} calculado (onde C_{96} =concentração plasmática calculada a partir de uma equação de regressão log-linear obtida para a estimativa de K_e de 96 horas após a dose).

A bioequivalência entre ambas as formulações foi avaliada através dos cálculos individuais das razões de C_{max} , ASC_{0-96h} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max}/ASC_{0-96h} (teste/referência) com suas médias e intervalos de confiança (IC) de 90% após a transformação logarítmica dos dados. A inclusão do IC de 90% para a razão no intervalo de 80% a 125% foi analisada através de métodos paramétricos (SAS® Institute Versão 9.2) e não paramétricos (ANOVA).

RESULTADOS

Análise de tolerabilidade

A rosuvastatina cálcica foi bem tolerada na dose administrada. Todos os parâmetros bioquímicos não demonstraram nenhuma alteração clinicamente relevante. Nenhum evento adverso sério foi reportado ou observado.

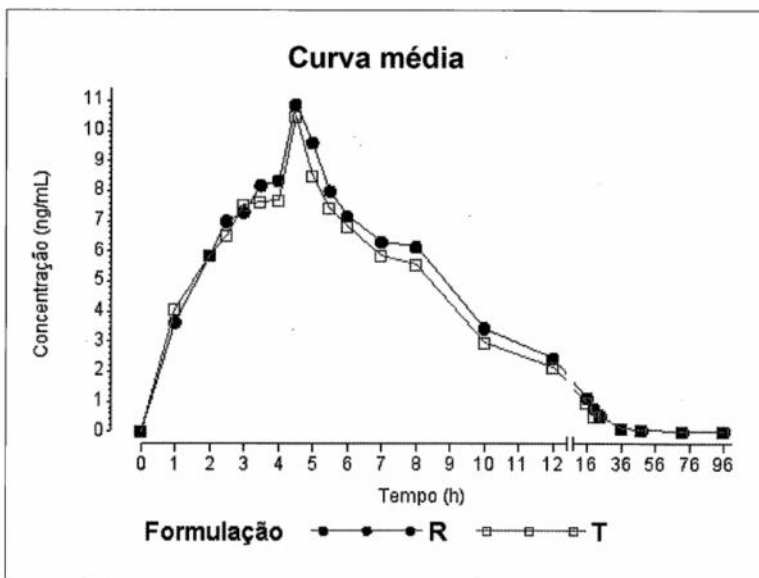


Figura 1 - Curva média da concentração plasmática versus rosuvastatina cálcica após 96 horas após a administração oral da formulação teste e referência.

Análise farmacocinética e estatística

A média (\pm DP) dos perfis das concentrações *versus* tempo das duas formulações, apresentado na Figura 1, foram semelhantes e sobrepostas.

As medidas centrais e de dispersão para todos os parâmetros farmacocinéticos de ambas as formulações são mostradas nas Tabelas 1 e 2. A partir disso se obteve o valor médio de C_{max} de 11,72 ($\pm 5,27$) ng/mL para o produto referência e 10,71 ($\pm 4,80$) ng/mL para o produto teste. Para T_{max} (h), observou-se que os valores médios eram semelhantes tanto para o produto referência quanto para o teste (4,50h). Os valores médios de ASC_{0-96} encontrados foram de 81,90 ($\pm 43,65$) ng.h/mL para o produto referência e 75,70 ($\pm 37,66$) ng.h/mL para o produto teste. Obteve-se uma $ASC_{0-\infty}$ média de 96,46 ($\pm 56,37$) ng.h/mL e 90,12 ($\pm 46,65$) ng.h/mL para o produto referência e para o produto teste, respectivamente.

A Tabela 3 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança para a análise da bioequivalência.

DISCUSSÃO

A hipercolesterolemia está associada ao surgimento de aterosclerose e consequentes eventos isquêmicos cardíacos como angina e infarto. A doença aterosclerótica é a principal causa de mortalidade no Brasil. Os fatores de risco da aterosclerose fornecem evidências para a utilização dos hipolipemiantes na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular e em muitas outras situações clínicas, de acordo com as estimativas de risco. Ensaios clínicos recentes evidenciaram o benefício do tratamento da hipercolesterolemia com estatinas na redução de doenças cardiovasculares em hipertensos, pacientes de alto risco e população idosa (Moghadasian et al., 2002; Kritchevsky et al., 1995; Lichtman et al., 1999; Melo et al., 2007; Michael et al., 2000; Forti et al., 2008; Oliveira et al., 2011).

As estatinas são consideradas como medicamentos de primeira escolha na terapia farmacológica da hipercolesterolemia primária e familiar e também são

Tabela 1 - Média dos parâmetros farmacocinéticos da rosuvastatina cálcica na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste		Referência	
	Média (Mediana)	Desvio padrão (Amplitude)	Média (Mediana)	Desvio padrão (Amplitude)
ASC_{0-t} (ng.h/mL)	75,70	37,66	81,90	43,65
ASC_{0-inf} (ng.h/mL)	90,12	46,65	96,46	56,37
C_{max} (ng/mL)	10,71	4,80	11,72	5,27
T_{max} (mediana/amp)(h)	4,50	2,50	4,50	2,97
Kel (1/h)	0,15	0,07	0,16	0,08
$T_{1/2}$ (mediana/amp) (h)	4,83	38,33	4,57	43,13

Tabela 2 - Média geométrica dos parâmetros farmacocinéticos da rosuvastatina cálcica na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste Média geométrica	Referência Média geométrica
ASC_{0-t} (ng.h/mL)	64,49	68,63
ASC_{0-inf} (ng.h/mL)	78,22	80,29
C_{max} (ng/mL)	9,63	10,28

Tabela 3 - Razão entre as médias geométricas e intervalos de confiança (90%) das formulações teste e referência

Parâmetro	Razão T/R (%)	Limite inferior (%)	Limite superior (%)
ASC_{0-t}	93,97	82,26	107,34
ASC_{0-inf}	97,43	85,82	110,61
C_{max}	93,63	81,58	107,45
T_{max} (df/h)	0,00	0,00	0,00

indicadas no tratamento de dislipidemias mistas. Os indivíduos com doença coronariana apresentam benefício com o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia, com uma redução de até 30% dos óbitos totais (Moghadasian et al., 2002; Kritchevsky et al., 1995; Lichtman et al., 1999; Melo et al., 2007; Michael et al., 2000; Forti et al., 2008; Oliveira et al., 2011; Cheung et al., 2004).

A rosuvastatina, vastatina sintética do grupo das estatinas, reduz as taxas sanguíneas de LDL-colesterol em níveis significativamente superiores aos alcançados com vastatinas convencionais. Está associada a maior eficácia no controle dos lípides sanguíneos e baixo risco de interações medicamentosas ou de efeitos adversos, transformando-se em uma droga de primeira escolha na terapêutica

de hipercolesterolemia (Harper et al., 2007; Taggart et al., 2001; Cheng-Lai et al., 2003; Kemp et al., 2001; Coelho et al., 2005).

Um método simples foi desenvolvido para realizar a determinação quantitativa da rosuvastatina cálcica. O método desenvolvido foi validado obedecendo a exatidão, linearidade, precisão e robustez requeridas em métodos bioanalíticos. O tempo de corrida foi o suficiente para a análise de rotina e utilização comercial em estudos farmacocinéticos. Não se encontrou nenhuma interferência de componentes endógenos do plasma ou de outras fontes. O método desenvolvido para plasma humano se comprovou útil para a investigação das características farmacocinéticas no estudo da rosuvastatina cálcica.

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica se refere à extensão e velocidade de absorção do princípio ativo. Duas formas farmacêuticas são consideradas bioequivalentes quando não há diferenças significativas em relação à biodisponibilidade. Neste estudo, duas formulações de rosuvastatina cálcica foram avaliadas. A razão média dos parâmetros de C_{max} e ASC_{0-t} e dos intervalos de confiança de 90% dos medicamentos foi calculada para determinar-se a bioequivalência. As ASC_{0-t} médias para as formulações teste e referência foram 64,49 ng.h/mL e 68,63 ng.h/mL, para $ASC_{0-\infty}$ foram 78,22 ng.h/mL e 80,29 ng.h/mL e para C_{max} foram 9,63 ng/mL e 10,28 ng/mL, respectivamente. As razões foram de 93,97% para ASC_{0-t} , 97,43% para $ASC_{0-\infty}$ e 93,63% para C_{max} . Os intervalos de confiança de 90% foram 82,26%-107,34% para ASC_{0-t} , 85,82%-110,61% para $ASC_{0-\infty}$ e 81,58%-107,45% para C_{max} .

A ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ são ambas reconhecidas como medidas não contaminadas pela extensão da absorção. Este estudo demonstrou que o IC de 90% de ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ (após transformação logarítmica dos valores individuais) foram incluídos dentro da faixa de bioequivalência (80%-125%), dessa forma, as duas formulações de rosuvastatina cálcica são equivalentes para a extensão da absorção. A comparação estatística de C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ indica claramente que não existe uma diferença significativa entre as duas formulações de comprimido revestido de rosuvastatina cálcica de 20 mg. Os intervalos de confiança de 90% para a relação média (T/R) de C_{max} e AUC_{0-t} estão completamente dentro da faixa de aceitação do FDA (EUA) e da ANVISA. Com base nos resultados farmacocinéticos e estatísticos deste estudo, podemos concluir que a rosuvastatina cálcica comprimido de 20 mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil) é bioequivalente ao Crestor® comprimido de 20 mg (AstraZeneca do Brasil Ltda., Brasil), tanto em relação à velocidade quanto à extensão da absorção e que, portanto, o produto testado pode ser considerado intercambiável na prática médica.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho de pesquisa é cientificamente apoiado por Scentryphar Pesquisa Clínica, Brasil.

SUMMARY

The study was conducted to compare the bioavailability of two formulations of rosuvastatin calcium 20 mg tablet (rosuvastatin calcium of Aché S/A test formulation and Crestor® from AstraZeneca do Brasil Ltda. reference formulation, Brazil) in 24 volunteers both sexes. This was an open, randomized, two-sequence, two-period, crossover single dose two treatments, in which a group of volunteers received the test formulation and the other reference formulation. Blood samples were obtained throughout a 96 hours interval. The rosuvastatin calcium concentrations were determined by mass spectrometry (UPLC-MS-MS) using atorvastatin as internal standard. From the data obtained, calculate the following pharmacokinetic parameters: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . The geometric mean of rosuvastatin calcium/Crestor® 20 mg were 93,97% for AUC_{0-t} , 97,43% for $AUC_{0-\infty}$ and 93,63% for C_{max} . The 90% confidence intervals were 82,26-107,34%, 85,82-110,61% and 81,58-107,45%, respectively. Since the confidence intervals 90% for C_{max} and AUC_{0-t} was within the range 80-125% proposed by the FDA and ANVISA (National Agency of Sanitary Surveillance in Brazil), it is concluded that the tablet of rosuvastatin calcium 20 mg was bioequivalent to Crestor® tablet of 20 mg and thus the test product may be considered interchangeable in medical practice.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moghadasian MH. Experimental atherosclerosis: a historical overview. *Life Sci* 2002; 70:855-865.
- Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. *J Nutr* 1995; 125:587-593.
- Lichtman AH, Clinton SK, Iyama K, Connelly PW, Libby P, Cybulsky MI. Hyperlipidemia and atherosclerotic lesion development in LDL receptor deficient mice fed defined semipurified diets with and without cholate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1938-1944.
- Melo FS, Toledo JCY, Coca AP, Junior HM. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev Bras Hipertens* 2007; 14:234-238.
- Michael P, Christopher P. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:983.
- Forti N, Diamant J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 357-362.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109:39-43.
- Wassmann S, Laufs U, Baumer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37:1450-1457.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000; 6:1399-1402.
- Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clinical Science* 2003; 105:251-266.
- Masato E, Kozai T, Cosentino F et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells. Role of Rho/Rho-kinase and AKT pathways. *Circulation* 2002; 105:1756-1759.
- Ichiki T, Takeda K, Todunou T et al. Down regulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1896-1901.
- Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH et al. Statin therapy accelerates reendothelization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105:3017-3024.
- Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2007; 18: 401-408.
- Taggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87:28-32.
- Buckett L, Ballard P, Davidson R, Dunkley C, Martin L, Stafford J, et al. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus non-hepatic cells. *Atherosclerosis Supplements* 2000; 141:151.
- Brown CDA, Windass A, Bleasby A, Lauffart B. Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. *Atherosclerosis Supplements* 2001; 2:90.
- Smith G, Davidson R, Bloor S, Burns K, Calnam CC, Aulay PMC et al. Pharmacological properties of ZD4522 – a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis Supplements* 2000; 139: 151.
- Schuster H. Rosuvastatin-a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiol*

- ogy 2003; 99: 126-139.
20. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160.
 21. Chapman MJ, Taggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atherosclerosis Supplements* 2002; 2:33-36.
 22. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:94-99.
 23. 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.
 24. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91:3-10.
 25. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: A comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid lowering goals. *Am J Cardiol* 2003; 91: 11-19.
 26. Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto AM, Raza JA, Chitra R, et al. 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; 89:268-275.
 27. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, Southworth H, Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91:25-28.
 28. Moghadasian MH, Mancini GBJ, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolemia: statins in clinical practice. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1:683-695.
 29. Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003; 91:20-24.
 30. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural Mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-1164.
 31. Oliveira CM. Dislipidemias. *RBM. Rev. Bras. Med.* 2011; 68:42-60.
 32. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau C, Rumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:640-651.
 33. Cheng-Lai A. Rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Heart Disease* 2003; 5:72-78.
 34. Kemp J, Martin P, Olive MD (2001) Coadministration of rosuvastatin does not alter the pharmacokinetics of digoxin. *Pharmacotherapy* 21: 1255.
 35. Coelho VG et al. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85:57-62.