

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 6 - nº 1

ISSN 2238-1341

Atualização

Dr. José Rocha Faria Neto - A prevenção cardiovascular: os "hot topics" dos congressos internacionais

Em debate

Dr. André Árpád Faludi - Síndrome da apneia obstrutiva do sono e aterosclerose

Destaque

Vinícolas na América do Sul - uma viagem para o coração



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:



TORRENT LANÇA
NOVO APLICATIVO

iOS Google play



FACEBOOK.COM/TORRENTBRASIL

Para ajudar na rotina diária da classe médica, a Torrent desenvolveu o aplicativo **Calculadora ER**, que permite uma avaliação prática e rápida do risco cardiovascular dos pacientes, com base na "**V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**" (DA-SBC) e contou com colaboração do Dr. André Faludi. Esse aplicativo está disponível nas plataformas iOS, Android e web.

Como acessar a Calculadora ER (Estratificação de Risco) da Torrent



PC

1. Entrar no site:
<http://www.torrent.com.br/calculadoraer/>.
2. Clicar no ícone:
"Web (Área Médica)".
3. Faça o *Login*, ou se cadastre em nosso Portal.
4. Clicar na opção Calculadora ER, localizada abaixo da opção Cardiometabolismo.
5. Digitar senha: "ROSUCOR".
6. Pronto, agora é só responder as perguntas e avaliar o risco.



ANDROID

1. Acesse o aplicativo da Play Store do seu aparelho.
2. Pesquise o aplicativo digitando "CALCULADORAER" (tudo junto). Ao aparecer o resultado da busca selecione a opção "Instalar".
3. Abra o aplicativo e digite a senha: "ROSUCOR".
4. Pronto, agora é só responder as perguntas e avaliar o risco.



APPLE

1. Acesse o aplicativo da Apple Store do seu aparelho.
2. Pesquise o aplicativo digitando "CALCULADORAER" (tudo junto). Ao aparecer o resultado da busca selecione a opção "Instalar".
3. Abra o aplicativo e digite a senha: "ROSUCOR".
4. Pronto, agora é só responder as perguntas e avaliar o risco.

Acesse: <http://www.torrent.com.br/calculadoraer/> ou use o seu *smartphone* e baixe o aplicativo



Disponível na
App Store



Disponível na
Google play

Cortesia:
rosucor
rosuvastatina cálcica



Atualização

4



Dr. José Rocha Faria Neto

A prevenção cardiovascular:
os "hot topics" dos congressos
internacionais

Em debate

9



Dr. André Árpád Faludi

Síndrome da apneia obstrutiva
do sono e aterosclerose

Destaque

12



Vinícolas na América do Sul
uma viagem para o coração

EDITORIAL

Um dos objetivos da **Revista Cardiolípidos**, Órgão Oficial do Departamento de Aterosclerose da *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, é contribuir com informações científicas atualizadas, além de levar assuntos úteis do cotidiano aos nossos leitores.

Agradecemos o apoio do Laboratório Torrent para a realização desta edição.

Esperamos abrir um novo canal de comunicação com nossos colegas, proporcionando agradáveis momentos de leitura. A revista está aberta a todos que quiserem enviar artigos e sugestões.

Boa leitura!

Diretoria do Departamento de Aterosclerose
da Sociedade Brasileira de Cardiologia

DIRETORIA

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. José Rocha Faria Neto**

Diretor Científico – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dr. Andrei Carvalho Sposito**

Diretor Financeiro - **Dr. Daniel Branco de Araujo**

Diretora Administrativa - **Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez**

Coordenação editorial, criação e diagramação  Atha Comunicação e Editora - 1atha@uol.com.br



A prevenção cardiovascular: os “*hot topics*” dos congressos internacionais



Dr. José Rocha Faria Neto

Professor Titular de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),
Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A prática da boa medicina sem dúvida exige um contínuo aprimoramento e aprendizado científico. Entretanto, esta não é uma tarefa fácil: a carga de trabalho é cada vez maior, e o tempo parece tornar-se mais exíguo. Por outro lado, a quantidade de informação científica que nos chega cresce em progressão geométrica. Estima-se que dobre a cada 10 anos a quantidade de informação científica disponibilizada em artigos, teses e outras formas de comunicação. Mesmo em um Congresso de grande

porte, é inviável conseguirmos assistir a tudo aquilo que nos interessa. Por isto, nas próximas páginas procuramos trazer um breve resumo dos trabalhos de maior impacto na área de Prevenção apresentados nos grandes congressos internacionais em 2014. Embora alguns congressos específicos neste tópico sejam realizados anualmente, vamos aqui nos limitar aos Congressos do *American College of Cardiology (ACC)*, da *European Society of Cardiology* e da *American Heart Association (AHA)*.

American College of Cardiology

A cirurgia bariátrica no controle do diabetes tipo 2 do paciente obeso: o estudo STAMPEDE

Com o avanço das taxas de obesidade e de suas complicações, em especial de diabetes, é crescente o interesse do efeito da cirurgia bariátrica sobre as alterações metabólicas do paciente obeso. Neste estudo, publicado no *New England Journal of Medicine* simultaneamente à apresentação no ACC 2014¹, comparou-se a eficácia da cirurgia bariátrica associada à terapia médica intensiva com a terapia médica isolada no controle do diabetes tipo 2 de pacientes obesos. Foram randomizados 150 pacientes (1:1:1) para tratamento médico apenas, tratamento médico e gastrectomia vertical (*Sleeve*) ou tratamento médico e desvio gástrico em Y-de-Roux (Cirurgia de Capella). A média de idade dos pacientes no início do estudo foi de 48 ± 8 anos, sendo que 68% eram mulheres. A HbA1c basal era de $9,3 \pm 1,5\%$ e o índice de massa corpórea (IMC) inicial foi de $36,0 \pm 3,5$. Um total de 91% dos pacientes completaram 36 meses de seguimento. O critério para o desfecho primário (HbA1c $\leq 6,0\%$) foi atingido por 5% dos pacientes no grupo de terapia médica apenas, 38% no grupo do desvio gástrico e 24% no grupo da gastrectomia vertical ($p = 0,01$). Os pacientes dos grupos cirúrgicos tiveram também as maiores reduções percentuais de peso: $24,5 \pm 9,1\%$ no grupo do desvio gástrico, $21,1 \pm 8,9\%$ no grupo da gastrectomia vertical e $4,2 \pm 8,3\%$ no grupo de tratamento médico. Estes dados solidificam a cirurgia bariátrica como uma alternativa bastante eficaz para o controle do diabetes tipo 2 em pacientes obesos.

Os inibidores da PCSK9 no controle das dislipidemias: estudos GAUSS-2, LAPLACE-2 e DESCARTES

Após mais de 10 anos sem uma nova categoria de drogas para o tratamento das dislipidemias, os anticorpos monoclonais

anti-PCSK9 surgem como a próxima grande promessa nesta área. A PCSK9 promove a degradação do receptor de LDL no fígado. Portanto, quanto maior sua atividade, menos receptores e mais LDL no plasma. A observação de que indivíduos com polimorfismos com perda de função da PCSK9 apresentam níveis mais baixos de LDL-c e menor risco cardiovascular ao longo da vida foi o ponto de partida para o desenvolvimento de terapêuticas com alvo nesta molécula. Atualmente, encontram-se em fase mais avançada os estudos com três diferentes anticorpos monoclonais: alirocumab, evolocumab e bococizumab (este em fase menos adiantada). No ACC 2014, três importantes estudos com evolocumab foram apresentados, todos mostrando a grande eficácia da droga na redução de LDL.

- **Estudo GAUSS-2:** Neste estudo, publicado alguns meses após a apresentação², foi avaliada uma população de 307 pacientes intolerantes à estatina, randomizada para receber evolocumab, nas doses de 140 mg S.C. a cada duas semanas ou 420 mg S.C. uma vez ao mês, ezetimiba ou placebo. Evolocumab reduziu o LDL em 53% e 56% em relação ao nível basal. Isto correspondeu a uma redução adicional de 37% a 39% à obtida com ezetimiba ($p < 0,001$). A incidência de eventos adversos foi muito semelhante entre os grupos nas 12 semanas de seguimento.
- **Estudo LAPLACE-2:** Neste estudo Fase 3, foram avaliados 2.067 pacientes hipercolesterolêmicos, inicialmente randomizados para receber terapêutica com estatina de intensidade moderada (atorvastatina 10 mg, sinvastatina 40 mg ou rosuvastatina 5 mg) ou alta intensidade (atorvastatina 80 mg ou rosuvastatina 40 mg). Após um período de estabilização de quatro semanas, foram randomizados para receber, sobre a terapia de estatina, evolocumab 140 mg a cada duas semanas, evolocumab 420 mg mensal, placebo ou ezetimiba (este desenho resultou em 24 grupos). As reduções obtidas com evolocumab a cada duas semanas foram de 66 a 75% e com o esquema mensal de 63% a 75% em comparação a placebo. Cerca de 95% dos pacientes que estavam recebendo estatina

de alta intensidade e que receberam alguma das doses de evolocumab atingiram LDL < 70mg/dL. Os resultados foram posteriormente publicados no JAMA³.

- **Estudo DESCARTES:** Diferente dos estudos anteriores, de curta duração, no estudo DESCARTES a eficácia e segurança de evolocumab foram avaliadas em uma população de 901 pacientes hipercolesterolêmicos, com diferentes perfis de risco, por um período de 52 semanas. A terapêutica basal era determinada com base no LDL inicial e perfil de risco, podendo ser apenas dieta, atorvastatina 10 mg, atorvastatina 80 mg ou atorvastatina 80 mg com ezetimiba 10 mg. Considerando a modificação de LDL no grupo placebo, combinando todos os grupos, evolocumab proporcionou redução de LDL de $57,0 \pm 2,1\%$ ($P < 0,001$). Esta redução foi de $55,7 \pm 4,2\%$ entre os pacientes que se submeteram à terapia apenas com dieta, $61,6 \pm 2,6\%$ entre aqueles que receberam 10 mg de atorvastatina, $56,8 \pm 5,3\%$ entre aqueles que receberam 80 mg de atorvastatina, e $48,5 \pm 5,2\%$ entre aqueles que receberam combinação de 80 mg de atorvastatina e 10 mg de ezetimiba. Este estudo também já está publicado⁴.

European Society of Cardiology

Avaliação da darapladiba, um inibidor da fosfolipase A2 associada à lipoproteína (LP-PLA₂), na prevenção secundária pós síndrome coronária aguda (SCA): o estudo SOLID-TIMI 52.

A LP-PLA₂ é uma enzima expressa por células inflamatórias nas placas ateroscleróticas, que circula no plasma ligada às moléculas de LDL. Conforme previamente demonstrado em uma meta-análise com dados individuais de 79.036 participantes de 32 estudos prospectivos⁵, sua atividade associa-se ao risco coronariano em uma magnitude semelhante ao colesterol não-HDL e à pressão arterial sistólica. Portanto, sua inibição, teoricamente, poderia reduzir o risco cardiovascular de pacientes de alto risco. Por esta razão, havia

grande expectativa em relação ao resultado do seu estudo clínico fase 3, apresentado no Congresso Europeu. O estudo SOLID-TIMI-52 avaliou a darapladiba, um inibidor seletivo da LP-PLA₂, em pacientes até 30 dias após SCA. Em um seguimento mediano de 2,5 anos, não houve qualquer redução do risco cardiovascular. A publicação simultânea à apresentação ocorreu no JAMA⁶.

Mais PCSK9: os estudos ODYSSEY COMBO, FH I, FH II e Long Term.

Se no ACC 2014 foram apresentados diversos estudos com evolocumab, no ESC 2014 foi a vez de alirocumab. Este anticorpo, usado também por injeção subcutânea (a cada duas semanas), teve sua eficácia e segurança avaliadas em populações com diferentes perfis de risco. Estes foram os estudos apresentados:

- **Estudo ODYSSEY FH I e FH II:** Foram avaliados 735 pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica tratados com uma estatina em dose máxima tolerada e que não estavam na meta de LDL: <70 mg/dL naqueles com história de doença cardiovascular ou <100 mg/dL naqueles sem doença cardiovascular doença). Estes pacientes foram randomizados para receber alirocumab 75 mg a cada duas semanas ou placebo. Se o nível de LDL estivesse acima de 70 mg/dL na oitava semana, a dose era aumentada para 150 mg a cada duas semanas. A redução obtida de LDL foi cerca de 49%, com aproximadamente 40% dos pacientes necessitando de titulação para a dose maior de alirocumab. O nível médio de LDL atingido na 24^a e 52^a semana foi semelhante: cerca de 70 mg/dL (apenas o desenho do estudo foi publicado até o momento⁷, mas não os resultados finais).
- **Estudo ODYSSEY COMBO II:** Avaliou a eficácia e segurança de alirocumab em 720 pacientes de alto risco cardiovascular, já com uma estatina em dose máxima tolerada. Os pacientes receberam uma injeção de 75 mg de alirocumab a cada duas semanas, e a dose foi aumentada para 150 mg a cada duas semanas se LDL > 70 mg/dL na oitava semana. Os pacientes randomizados para o

grupo controle receberam estatina em dose máxima tolerada, ezetimiba 10 mg / dia e uma injeção de placebo. O tratamento com aliocumab reduziu os níveis de LDL em 50,6% do valor basal, em comparação a redução de 20,7% dos que receberam ezetimiba ($p < 0,0001$). Ao fim de 24 e 52 semanas, o LDL médio alcançado nos pacientes que receberam aliocumab foi de 51,6 mg/dL e 53,3 mg/dL, respectivamente. No geral, 18,4% dos pacientes tratados com aliocumab necessitaram ajuste para a dose de 150 mg.

- **Estudo ODYSSEY Long Term:** Avaliou a segurança e eficácia de aliocumab em 2341 pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou de alto risco já em uso de uma estatina na dose máxima tolerada, porém com LDL > 70 mg/dL. Os pacientes foram randomizados para aliocumab 150 mg a cada duas semanas ou placebo. O desfecho primário de eficácia foi a redução nos níveis de LDL em 24 semanas, mas o estudo continuaria a avaliar os pacientes além de um ano. A redução com aliocumab foi de 61%. O nível médio de LDL atingido na semana 24 foi de 48,3 mg/dL. Na semana 52, 53,1 mg/dL. Em uma análise *post-hoc* realizada com os pacientes com mínimo de 52 semanas de seguimento (tempo médio: 65 semanas), observou-se um redução de desfechos cardiovasculares de 54%. A que se salientar que esta foi uma análise não planejada, e que, portanto, deve ser vista com muita restrição. Devemos aguardar os resultados do estudo ODYSSEY OUTCOMES, com mais de 18.000 pacientes (ainda recrutando), que terá poder estatístico necessário para responder à questão se a redução de LDL obtida em todos estes estudos traduzir-se-á em redução de desfechos cardiovasculares.

Rosuvastatina na redução da placa aterosclerótica: estudo IBIS-4

Embora, há mais de 20 anos conhecemos o papel das estatinas na redução do risco cardiovascular, apenas mais recentemente técnicas avançadas de imagem nos permitem identificar o efeito das estatinas potentes na carga aterosclerótica como um todo. No estudo IBIS-4, publicado no *European Heart Journal*

concomitante à sua apresentação⁸, 103 pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento de ST e submetidos à angioplastia da artéria culpada foram acompanhados por 13 meses com estudos sequenciais por ultrassom intracoronário (IVUS) do segmento proximal das duas artérias epicárdicas não relacionadas ao infarto. Estes pacientes receberam rosuvastatina 40 mg durante o estudo, independentemente do valor de LDL. O desfecho primário avaliado foi a redução no volume percentual do ateroma, que foi de 0,9% (IC 95% -1,56 a -0,25; $p=0,007$). No total, redução no volume da placa em ao menos uma das artérias avaliadas ocorreu em 74% dos pacientes. Entretanto, não houve redução no núcleo necrótico das placas, assim como permaneceu inalterado o número de placas definidas como sendo ateromas de “capa fina” (mais propensas à rotura).

American Heart Association

Ácido acetilsalicílico na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes idosos: o estudo JPPP

Embora muito bem estabelecido na prevenção secundária, o uso do ácido acetilsalicílico na prevenção primária de eventos isquêmicos é motivo ainda de discussão, em especial em pacientes com maior risco de eventos hemorrágicos, como é o caso da população mais idosa. Neste estudo, *Japanese Primary Prevention Project* (JPPP), foi avaliada a eficácia do ácido acetilsalicílico em dose baixa (100 mg/dia) na redução de eventos isquêmicos (coronarianos ou cerebrovasculares) em uma população de 14.464 japoneses acima dos 60 anos, porém abaixo dos 85, e com múltiplos fatores de risco cardiovascular. Os pacientes foram randomizados para receber ou não o ácido acetilsalicílico (estudo aberto, sem grupo placebo). Após seguimento mediano de 5,2 anos, o estudo foi interrompido por futilidade, isto é, ausência de benefício do ácido acetilsalicílico na redução do desfecho primário combinado de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal. Houve, entretanto, uma redução de

47% em IAM não fatal isoladamente e de 43% em ataque isquêmico transitório. Por outro lado, o uso do ácido acetilsalicílico esteve associado a um aumento de 85% no risco de sangramento extracraniano necessitando transfusão/ internação.

A dupla-inibição (ezetimiba/estatina) na redução de desfechos cardiovasculares na prevenção secundária: o estudo IMPROVE-IT

Embora a ezetimiba seja efetiva na redução da colesterolemia, usada isoladamente ou em associação a uma estatina, resultados de estudos prévios com desfechos substitutos questionavam se esta redução lipídica efetivamente traduzir-se-ia em benefício clínico. Em um estudo onde se avaliou o efeito da dupla-inibição (ezetimiba/estatina) na progressão de estenose aórtica, questionou-se inclusive se a ezetimiba não estaria associada a um aumento na incidência de câncer⁹, hipótese esta refutada em uma meta-análise que envolveu dados dos maiores estudos em andamento na época¹⁰. Portanto, poucos estudos foram tão aguardados no último ano como o IMPROVE-IT. Iniciado em 2005, o estudo teve sua amostra ampliada e o tempo de seguimento prolongado para que se atingissem os 5.250 eventos que garantiriam o poder estatístico inicialmente planejado. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da ezetimiba associada à estatina (sinvastatina 40 mg) em comparação à estatina isolada

em desfechos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, IAM, angina instável exigindo internação, revascularização coronária ou acidente vascular cerebral) em pacientes pós SCA. O LDL médio dos mais de 18.000 pacientes incluídos no estudo foi de 95 mg/dL. Após um ano, o LDL foi reduzido para 69,9 mg/dL no grupo que recebeu apenas a sinvastatina e para 53,2 mg/dL no grupo da dupla-inibição (esta diferença manteve-se nos mais de 7 anos de seguimento médio). A adição de ezetimiba à sinvastatina 40 mg reduziu o desfecho primário em 6,4% em comparação aos pacientes que usaram apenas estatina ($p = 0,016$). A redução absoluta de risco ao longo de sete anos foi de 2%, com incidência de eventos de 32,7% no grupo ezetimiba/sinvastatina e 34,7% no grupo sinvastatina. O NNT (*number needed to treat*) para prevenção de um evento foi de 50 (ou seja, redução de um evento para cada 50 pacientes tratados com ezetimiba/sinvastatina). Embora ainda não tenhamos os dados detalhados deste estudo (publicação prevista para 2015), podemos afirmar que o estudo IMPROVE-IT corrobora a ideia de que, em relação ao colesterol, quanto mais baixo melhor (*“the lower, the better”*). Mais do que isto, após os estudos que falharam em mostrar benefício na redução de desfechos cardiovasculares com a adição de outros hipolipemiantes (fibratos, niacina) à terapêutica estabelecida com estatina, o IMPROVE-IT recoloca a ezetimiba como droga de primeira linha quando uma redução adicional de LDL é necessária.

Referências

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al and Investigators S. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370:2002-13.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance: The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2541-8.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on ldl-c lowering in patients with hypercholesterolemia: The laplace-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870-83.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* . 2014;370:1809-19.
- Lp-PLA(2) Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 375:1536-44.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The solid-timi 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1006-15.
- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28:281-9.
- Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study; 2014.
- Rosseby AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56.
- Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med.* 2008;359:1357-66.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono e aterosclerose



Dr. André Árpád Faludi

Doutor em Medicina – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Diretor Científico do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Múltiplos estudos epidemiológicos observacionais têm sido desenvolvidos ao longo dos anos trazendo informações sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e de suas complicações. Entre eles, destaca-se o estudo de Framingham, iniciado em 1948 e que até o presente continua contribuindo sobremaneira para a área. Os designados como fatores de risco clássicos ou tradicionais são aqueles nos quais se conseguiu estabelecer relação causal com a doença.

Estudo realizado com o objetivo de avaliar a prevalência de fatores de risco clássicos em mais de 120.000 pacientes com doença arterial coronária demonstrou que 10 a 20% não apresentavam os fatores de risco clássicos como a hiperlipidemia, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo. Assim, a busca por novos biomarcadores com a finalidade de reconhecer melhor os pacientes que poderiam se beneficiar de tratamento e prevenir o aparecimento da doença é extremamente importante.

Conseqüentemente, nos últimos anos cresceu substancialmente o número de novos candidatos a fatores de risco de doença cardiovascular (DCV). Esses biomarcadores são denominados de fatores de risco emergentes pelo fato de estarem associados a risco aumentado do desenvolvimento de DCV, mas sem comprovação quantitativa e independente de efeito causal como os fatores de risco clássicos. Dentre eles se destaca a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).

A SAOS constitui uma das desordens respiratórias mais comuns na população geral. Acomete cerca de 5% a 15% da população. A fisiopatologia da SAOS é caracterizada por oclusões repetidas da faringe posterior durante o sono que obstrui as vias aéreas, seguido de dessaturação da oxihemoglobina, com esforço inspiratório persistente contra a via aérea obstruída, podendo ocasionar numerosos despertares. Conseqüentemente esta síndrome se associa à sonolência exagerada e fadiga, provavelmente devido ao sono fragmentado e aos vários despertares.

A gravidade da SAOS é medida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), obtido pela contagem do número total de apneias e hipopneias durante o sono e divisão pelas horas de sono (tabela 1).

Várias condições cardiovasculares têm sido descritas em associação à SAOS (tabela 2).

Numerosos estudos têm correlacionado a SAOS severa, independentemente, com risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e morte por doença cardiovascular. Dentre eles cita-se o *Sleep Heart Health Study* e o *Wisconsin Sleep Cohort Study* que demonstraram aumento do risco de aterosclerose coronária e cerebrovascular, independente dos fatores de confusão, tais como obesidade, síndrome metabólica e tabagismo.

Tabela 1. Gravidade da SAOS.

IAH < 5 = normal
IAH de 5 a 15 = doença leve
15 a 30 = doença moderada
> 30 = doença grave

Tabela 2. Condições cardiovasculares associadas à Apneia obstrutiva do sono.

Hipertensão arterial
Arritmia cardíaca
Bradicardia
• Bradicardia sinusal
• Bloqueio AV
Taquiarritmias
• Taquicardia supraventricular
• Fibrilação atrial
• Taquicardia ventricular
Disfunção sistólica de VE
Disfunção diastólica de VE
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
Acidente vascular cerebral (AVC)
Doença arterial coronária
Hipertensão pulmonar

Mecanismos propostos da associação entre SAOS e aterosclerose

Os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose na SAOS estão descritos na figura 1.

O mecanismo fisiopatológico primário é o estado de hipóxia intermitente a que o indivíduo se submete durante o sono. Secundariamente pode se desenvolver hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes, fatores que sabidamente predis põe à aterosclerose.

O estresse oxidativo desempenha papel importante na aterosclerose dos pacientes portadores de SAOS. Nesse sentido, tem se

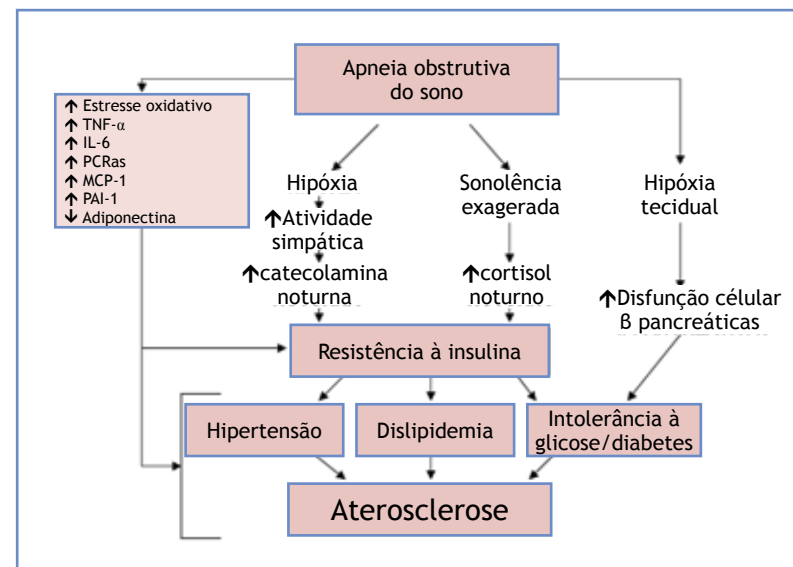


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico da aterosclerose na SAOS.

demonstrado que os neutrófilos desses pacientes têm a capacidade de aumentar a liberação de radicais livres como resposta a vários estímulos. O aumento da produção de radicais livres favorece a peroxidação lipídica e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico.

Outro fator que pode contribuir na aterogênese dos pacientes portadores da SAOS é a inflamação. Estudos demonstram que estes pacientes apresentam aumento de biomarcadores tais como a proteína C reativa (PCR), interleucina-6, interleucina-8, fator de necrose tumoral-α e moléculas de adesão (VCAM e ICAM-1) (figura 2).

Essas modificações podem provocar respostas que alteram a homeostase vascular com vasoconstrição, inflamação e trombose.

Estudos de pesquisa de aterosclerose subclínica têm dado importante subsídio em estabelecer uma conexão entre aterosclerose e a SAOS. Um dos melhores métodos e de simples realização é a avaliação da espessura íntima média carotídea (IMT), pelo fato de refletir as fases iniciais da doença aterosclerótica. Diversos

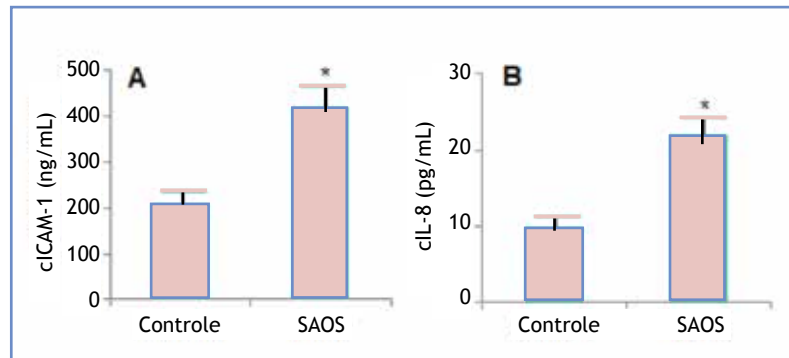


Figura 2. (A) níveis basais de ICAM-1 (molécula de adesão Intercelular) em grupo controle e em portadores de SAOS. (B) níveis basais de IL-8 (interleucina-8) em grupo controle e em portadores de SAOS.

* $P < 0.05$ vs. controle normal.

estudos têm demonstrado que portadores da SAOS têm aumento da espessura IMT carotídea quando comparado à indivíduos sem esta desordem. Além disso, houve uma correlação direta entre a espessura com o grau de hipóxia noturna e também, com o índice de apneia-hipopneia (figura 3).

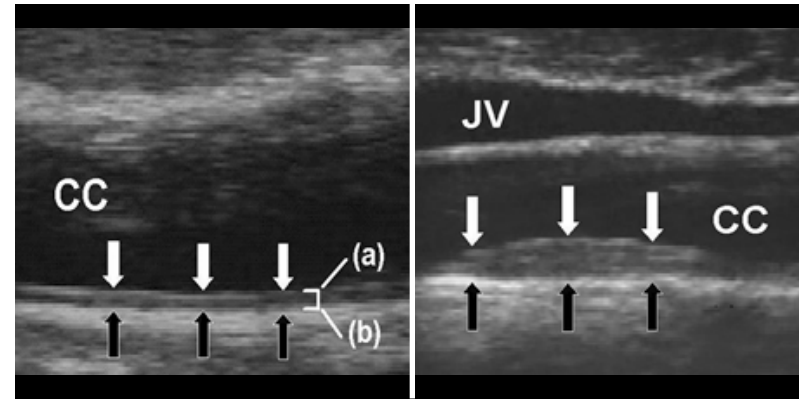


Figura 3. Medida da espessura intima média carotídea (EIMC). A imagem da esquerda é de um indivíduo de 48 anos, portador de ronco sem SAOS e com EIMC normal de 0.7 mm. A imagem da direita é de uma paciente de 59 anos de idade com SAOS grave, que apresentava uma placa na artéria carótida comum. As setas brancas e (a) indicam a interface lúmen-intima, enquanto as setas pretas e (b) indicam a transição média-adventícia.

Estudos têm correlacionado a presença e a severidade da apneia com o grau e a extensão da calcificação coronária observada na angiotomografia coronária.

Referências

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290(7):898-904.
2. Gottlieb D, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. *Circulation*. 2010;122:352-60.
3. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906-14.
4. Luyster FS, Kip KE, Aiyer AN, et al. Relation of obstructive sleep apnea to coronary artery calcium in non-obese versus obese men and women aged 45-75 years. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1690-4.
5. Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003;94:179-84.
6. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667- 89.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.

Vinícolas na América do Sul

Uma viagem para o coração

O vinho atravessou todo o mundo escoltando navegações portuguesas, francesas e espanholas e hoje está em nossas casas, trazendo sofisticação, prazer e saúde. No passado foi apreciado por príncipes, reis e camponeses, filósofos, poetas e cientistas, acompanhando o homem desde os primórdios da civilização. Na região do Mar Morto, foram encontrados os mais antigos registros dessa fascinante bebida. Historiadores resgataram da terra ânforas com sumo de uva, mostraram por testes de carbono-14 que os vestígios da bebida fermentada já existiam havia mais de 7 mil anos.

Mas a comprovação científica de que o vinho faz bem à saúde é muito recente. Atualmente, sabemos que seu consumo pode diminuir o risco de doenças cardíacas, aumentar o bom colesterol e facilitar o controle da hipertensão. As descobertas surpreendentes sobre as propriedades do vinho despertam cada vez mais o interesse de médicos e cientistas que mergulham em pesquisas em busca de desvendar os segredos de seu efeito.

Na Europa, na década de 1980, foi observado que o colesterol sanguíneo dos franceses e dos ingleses mantinha-se na mesma média. Entretanto, o número de mortes por infarto na Grã-Bretanha era quase o dobro do que na França. Os hábitos eram semelhantes: alto consumo de queijo e manteiga. A diferença estava no consumo de vinho. A hipótese era se a dieta do Mediterrâneo, que inclui o vinho, influenciava no índice de mortes por infarto.



Estudos começaram a ser feitos. Mudaram a dieta dos indivíduos, incluindo ou não o vinho, para observar possíveis melhoras. Atualmente quando são feitos estudos contra aterosclerose, é possível notar um efeito benéfico, reduzindo a produção das placas e aumentando a produção do HDL. Outra descoberta interessante foi o resveratrol, substância que protege a uva do calor e das condições climáticas adversas e protege também o nosso coração, melhorando a reatividade cardiovascular. O alerta é sempre a cautela com o consumo exagerado de álcool. A medida recomendada é de dois cálices por dia (cerca de 240 ml) durante as refeições.

Para os amantes do vinho as paisagens da Toscana ou do sul da França lembram uma viagem ideal. Na América do Sul os roteiros enoturísticos surpreendem com visitas a vinícolas históricas para apreciar bons vinhos em cenários bucólicos de verde intenso árido. Seleccionamos algumas das vinícolas mais tradicionais no Brasil, no Chile e na Argentina. Cada país exibe suas belezas e peculiaridades.



No Brasil, o destino certo é o Vale dos Vinhedos, na Serra Gaúcha. As montanhas, o perfume das parreiras, a fartura de vinhos e a cordialidade dos descendentes de italianos mesclam-se a charmosas cidadezinhas, como Gramado e Canela. A região está a 120 quilômetros de Porto Alegre, entre os municípios de Bento Gonçalves, Garibaldi e Monte Belo do Sul. Cerca de 30 produtoras de vinho que formam o circuito do vale recebem um selo de indicação de procedência de qualidade, internacionalmente reconhecido. É possível desfrutar de visitas guiadas por enólogos, com a degustação dos vinhos produzidos pelas parreiras cultivadas no local. Para ficar imerso nesse clima relaxante e contemplativo, existem lugares que oferecem estrutura para receber visitantes, como restaurante e hospedaria. As portas e porteiros ficam abertas durante todo o ano, porém, entre os meses de dezembro e março, é época de colheita e as parreiras estão cheias de uva.

Percorra a região de carro. As vinícolas são próximas, e a paisagem, formidável. Nos arredores da cidade está a vinícola Aurora, que acompanha o visitante por corredores até pipas, tanques de inox e barris de carvalho, mostrando os processos de fabricação do vinho. Na *Cave di Bacco*, são feitas as degustações. Na vinícola Miolo, são realizadas visitas guiadas por enólogos e, claro, degustação dos produtos da casa. A Miolo possui também uma escola do vinho, com cursos de degustação. Outro diferencial é o espaço de eventos, com boa comida italiana em um ambiente charmoso e histórico que preserva a arquitetura e a rusticidade das primeiras casas da região, com chão de terra batida.

Completando cem anos de existência, a Salton, uma das marcas mais conhecidas no País, também está localizada em Bento Gonçalves, mas não pertence ao Vale dos Vinhedos. Com 30 mil metros quadrados de área construída, onde se pode conhecer mais sobre o processo de fabricação, o cenário é romântico e preserva histórias da origem do cultivo da parreira na Serra Gaúcha.

Garibaldi é uma grande região produtora de espumante e hoje representa cerca de 80% da produção nacional. Os arredores abrigam a Chandon, líder em vinhos espumantes de luxo, e a Pellegrino.

Argentina

A Argentina leva vantagem na harmonia bem feita entre gastronomia, vinho e paisagem, mas pela geografia do país, conhecer as belas regiões vinícolas exige maior deslocamento devido à extensão territorial. O roteiro é distribuído de norte a sul, quase em paralelo com a cordilheira dos Andes. Desde Salta até Chubut, na Patagônia, passando por Córdoba, produtora de vinhos por excelência, e pelas províncias de Mendoza, San Juan e La Rioja, cada lugar é um destino memorável.

Mendoza é a principal província vinícola. A qualidade da produção se equipara, em muitos títulos, a destinos enoturísticos conceituados, como *Bordeaux*, na França, Florença, na Itália, e Napa Valley, nos Estados Unidos. Todos os anos, muitos prêmios de diferentes categorias são referidos a estabelecimentos e serviços relacionados ao vinho.



A província tem aproximadamente 150 mil hectares e mais de 1.200 adegas, distribuídas em cinco regiões. Aqui a especialidade é malbec, uva de origem francesa e principal variedade da região de *Cahors*, também presente em *Bordeaux*, que encontrou condições excelentes na Argentina. O cenário é marcado por cumes nevados da cordilheira dos Andes. Nos arredores encontramos adegas, vinícolas, museus, fazendas, propriedades antigas, montes e montanhas. O lugar também oferece turismo de aventura na neve, em rios e cavernas. A infraestrutura atrai os visitantes mais exigentes. Hotéis urbanos, de luxo, românticos, casas rurais no meio da vinha e *tours* personalizados estão entre as opções.

Como em outras províncias, foram os jesuítas que levaram o cultivo do vinho. A segunda corrente imigratória vinda da Itália, no século XIX, trouxe mais da produção artesanal. Nessa época também surgiu a uva chinche, que representa hoje a identidade do local.

Chile

A grande maravilha de ir ao Chile é a facilidade de acesso às vinícolas. Muitas estão próximas da capital, Santiago. A maioria das propriedades fica nos vales de Maipo, Colchagua, Casablanca e Central. É indicado programar a viagem entre março e maio, quando as mais de dez áreas vinícolas diferentes ficam com as parreiras bem carregadas.

A vinícola mais famosa do Chile é a *Concha y Toro*, situada no vale do Maipo, região mais próxima da capital, a 20 minutos, de metrô, de Santiago. Desde 1873 a casa da família de Don Melchor abriga histórias curiosas. Na adega subterrânea, a lenda



do *Casillero del Diablo* é narrada por uma voz macabra, e uma sombra do personagem aparece projetada na parede. A lenda diz que Don Melchor de *Concha y Toro*, dono da vinícola, guardava seus melhores vinhos nessa adega, mas, como começou a ser roubado, ele espalhou a notícia de que ali se escondia o diabo, o que acabou levando proteção aos seus bens. Além da apreciação de vinhos, o passeio é arraigado por cultura e história. Ao final do dia, você poderá apreciar vinhos e antepastos e ainda visitar o bar, o restaurante e a loja da vinícola.

Ainda na região metropolitana de Santiago está a vinícola *Cousiño Macul*. Com extensos vinhedos às margens da ferrovia, é necessário apenas pegar o metrô, descer na estação *Quilín* e caminhar alguns minutos. A *Cousiño Macul* é a única vinícola que se estabeleceu no século XIX a continuar com a família fundadora.

Fundada em 1875, a vinícola Santa Carolina, foi declarada Monumento Histórico do Chile em 1973. Em 2010, passou por uma severa reconstrução por conta de um terremoto e agora está aberta ao público. No início do *tour*, percorre-se o belo jardim da propriedade e taças de vinho branco são servidas enquanto são contadas as histórias que o lugar reserva. Nas caves subterrâneas há 3 mil barricas, provenientes da França e dos Estados Unidos, usadas para a conservação de 225 litros de vinho. Essa vinha está presente em diversas regiões chilenas. Uma delas fica localizada no vale do Maipo, que abriga os vinhos mais caros do país.

A região de Casablanca é indicada para os amantes de vinho branco. É um ótimo lugar para apreciar uma taça gelada de *sauvignon blanc*. O vale é pequeno em dimensão, mas a fama é grande. A *Matetic*, localizada lá, é uma vinícola moderna, com um charmoso hotel-butique, o La Casona, onde o hóspede é recebido pelo *sommelier*. Com quatro tipos de visitação, o mais completo contempla degustação de quatro vinhos e almoço. Aliado a todo o requinte, vale a pena apreciar a vista para o mar e para a cordilheira dos Andes durante a caminhada ao morro *Bahamontes*. Vinho, gastronomia, requinte, romance, relaxamento e contemplação são palavras que com certeza aparecerão durante essa viagem inesquecível.

rosucor[®]
rosuvastatina cálcica
ROSUvastatina do CORação que combate o LDL-c.



Menor custo com maior adesão ao tratamento.



7901852 - Impresso em XXXX de 2015

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação Medicamentosa:** antagonistas da vitamina k.

ROSUCOR® (rosuvastatina cálcica). **Registro MS nº 1.0525.0043. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS. Composições, Forma farmacêutica e Apresentações:** Rosucor® 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor® 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos. **Indicações:** como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. **Em pacientes adultos:** com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). **ROSUCOR®** também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:** é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia, miopatia ou rhabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado aumento dos níveis de HbA1c e da glicose sérica e em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes *mellitus*. Deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. **Interações medicamentosas:** varfarina/antagonistas da vitamina K, inibidores da protease, ciclosporina, fenofibratos e genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. Foram observados, em pequeno número, casos de aumento de transaminases hepáticas, CK, HbA1c e proteinúria. **Posologia:** pode ser ingerido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação. **Comprimidos de 10 mg podem ser partidos, os de 20 mg não devem ser partidos.** A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral, em dose única diária, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. **Adultos: Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou aqueles que necessitem meta agressiva de redução de LDL-c, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos:** para hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dose de 5 a 20 mg ao dia, e a dose deve ser apropriadamente titulada. Para hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos). **Populações Especiais: - Idosos:** a faixa de doses habitual. - **Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - **Pacientes com insuficiência hepática:** a faixa habitual de doses se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. **Raça:** tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos, devendo ser considerada uma dose inicial de 5 mg. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. **Terapia concomitante: O risco de miopatia é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina, por exemplo, a ciclosporina e alguns inibidores da protease. Em situações que a coadministração é inevitável, o benefício, o risco e o ajuste de posologia devem ser cuidadosamente considerados. (Fev 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referência: 1. Revista ABC Farma Novembro de 2014.

f /torrentbrasil
t @torrentdobrasil
www.torrent.com.br
www.torrentonline.com.br

torrent
PHARMA

SAT www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent