

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 6 - nº2

ISSN 2238-1341

Atualização

Dra. Viviane Zorzanelli Rocha - Uso de estatinas e a incidência de diabetes *mellitus* tipo 2

Em debate

Dr. Daniel Branco de Araujo - HDL-colesterol: estado da arte

Destaque

Ana Carolina de Assis - Longevidade: viver bem após os 50



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

ÍNDICE

ISSN 2238-1341

DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA



Atualização

4



Dra. Viviane Zorzanelli Rocha

Uso de estatinas e a incidência de diabetes *mellitus* tipo 2

Em debate

8



Dr. Daniel Branco de Araujo

HDL-colesterol: estado da arte

Destaque

13



Ana Carolina de Assis

Longevidade
Viver bem após os 50

EDITORIAL

Um dos objetivos da **Revista Cardiolípides**, 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**

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



O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seu(s) autor(es). Produzido por Atha Comunicação e Editora, com apoio da Torrent. MATERIAL DISTRIBUIDO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA.

Uso de estatinas e a incidência de diabetes *mellitus* tipo 2



Dra. Viviane Zorzaneli Rocha

Médica da Unidade de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução

O uso de estatinas é sabidamente associado à redução do risco de eventos cardiovasculares. A metanálise do *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), que reuniu cerca de 170.000 indivíduos em 26 estudos randomizados (estatina *vs.* placebo ou estatina em maior dose *vs.* estatina em menor dose), demonstrou uma redução do risco cardiovascular de cerca de 20% (*rate ratio* [RR] 0,78, 95% CI 0,76–0,80; $p < 0,0001$) a cada redução de LDL-colesterol (LDL-c) em 39 mg/dL¹. O tratamento com estatina também se mostrou, em geral, seguro, e sem efeitos significativos em mortes devidas a câncer ou outras causas não-vasculares e em incidência de câncer, mesmo com baixas concentrações de LDL-c¹.

Estatinas e risco de diabetes tipo 2

Apesar da eficácia com perfil de segurança adequado, a evidência atual sugere a associação do uso de estatinas com o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2. O estudo JUPITER, que mostrou benefício significativo da rosuvastatina comparada a placebo em adultos sem doença cardiovascular ou diagnóstico de diabetes, com LDL-c < 130 mg/dL e PCR \geq 2 mg/dL, revelou um número maior de indivíduos com diagnóstico de diabetes no grupo que recebeu estatina². Esse resultado contradizia a observação do estudo WOSCOPS de que o uso da pravastatina estaria associado à redução do risco de diabetes³. Entretanto, estudos mais recen-

tes corroboraram o achado do estudo JUPITER. A metanálise de Sattar *et al.*, que reuniu 13 estudos de estatinas e mais de 90.000 indivíduos, mostrou um risco de diabetes de 9% associado ao uso de estatina (*odds ratio* [OR] 1,09; 95% CI 1, 02–1, 17)⁴. Além disso, a análise por meta-regressão mostrou um risco de desenvolvimento de diabetes com estatinas mais elevado em estudos com indivíduos mais idosos (tabela 1). Nesse estudo, calculou-se que o tratamento de 255 indivíduos com estatinas por 4 anos resultou em 1 caso extra de diabetes⁴. Em 2011, Preiss avaliou a influência da dose da estatina sobre a incidência de diabetes tipo 2, reunindo em uma metanálise os grandes estudos que avaliaram a terapia intensiva com estatina em comparação à terapia em dose moderada. Foram incluídos 5 estudos e mais de 32.000 participantes sem diagnóstico de diabetes. Constataram-se 2.749 casos de diabetes, sendo 1.449 casos provenientes do grupo que recebeu tratamento intensivo e 1.300 do grupo que recebeu tratamento moderado, representando 2 casos adicionais no grupo intensivo por 1000 pacientes-anos. É interessante destacar que, dos 6.684 indivíduos que apresentaram eventos cardiovasculares, 3.134 pertenciam ao grupo intensivo e 3.550 pertenciam ao grupo moderado, representando 6,5 casos a menos no grupo intensivo por 1000 pacientes-anos, em um *follow-up* de 4,9 anos. Assim, nessa metanálise, que incluiu pacientes com doença coronária manifesta, a terapia intensiva se mostrou associada a um risco maior de diabetes tipo 2 em comparação à terapia moderada (OR 1,12, 95% CI 1, 04-1, 22), mas a um risco cardiovascular menor (OR 0,84, 95% CI 0, 75-0, 94)⁵.

Em uma metanálise publicada em 2014, a incidência de diabetes tipo 2 em associação ao uso de estatina foi novamente avaliada. Foram incluídos 129.170 participantes provenientes de 20 estudos randomizados com estatinas (estatina *vs.* controle e estatina em maior dose *vs.* menor dose) sem o diagnóstico de diabetes tipo 2 em condições basais. Nesse estudo, a chance de um novo diagnóstico de diabetes tipo 2 com o uso de estatina foi de 12% (OR 1,12, 95% CI 1, 06-1, 18)⁶.

Recentemente, o estudo de Cederberg *et al.*, que incluiu 8.749 participantes não-diabéticos seguidos por 5,9 anos, sugeriu um

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 com estatina.

| |
|---|
| Idade mais avançada ⁴ |
| Terapia intensiva com estatina ⁵ |
| Síndrome metabólica ⁶ |
| Glicemia de jejum elevada ⁶ |
| Índice de massa corpórea elevado ⁶ |
| Hemoglobina glicada (HbA1c > 6%) ⁶ |

risco de diabetes tipo 2 de 46% em associação ao uso de estatina (*adjusted HR* 1,46 [95% CI 1, 22, 1,74]), ou seja, um risco bem maior do que o risco observado nas metanálises já citadas. Entretanto, trata-se de estudo que avaliou indivíduos que já usavam ou não a estatina de forma observacional (não-randomizada), e que, portanto, apresenta importante limitação na análise do risco de diabetes pelo uso da estatina⁷.

Diferentes estudos já mostraram a existência de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em associação ao uso de estatina. Uma análise do estudo JUPITER sugere que o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 sob terapia com estatina parece limitado aos indivíduos que já apresentam condições basais que elevam o risco de progressão para diabetes tipo 2, como glicemia de jejum ou hemoglobina glicada alterada, síndrome metabólica ou obesidade (tabela 1). Nessa análise, participantes com pelo menos 1 fator de risco para diabetes apresentaram um aumento do risco de diabetes de 28% em associação ao uso da rosuvastatina (1,28, 1,07–1, 54, $p=0,01$), o que não foi observado em indivíduos que receberam a rosuvastatina e que não apresentavam fator de risco

para diabetes (0,99, 0,45–2, 21, $p=0,99$)⁸. Alguns estudos também sugerem que haja variação no risco diabetogênico das diferentes estatinas, mas a literatura ainda não é completamente clara a esse respeito. No estudo PROVE-IT, que incluiu indivíduos com síndrome coronária aguda, pacientes não-diabéticos que receberam atorvastatina, em comparação aos que receberam pravastatina, apresentaram maior risco de desenvolver HbA1c > 6%⁹. Entretanto, na metanálise de Sattar *et al.*, não houve diferença clara entre as estatinas quanto ao poder diabetogênico, com riscos semelhantes entre estatinas lipofílicas e hidrofílicas⁴. Resultados de diferentes trabalhos sugerem que a pitavastatina pode não estar associada ao efeito diabetogênico, mas essa observação precisa ser confirmada em estudos mais robustos⁹.

Possíveis mecanismos da diabetogenicidade das estatinas

Desde a constatação do efeito diabetogênico das estatinas, pesquisadores têm investigado possíveis mecanismos para esse fenômeno. Uma justificativa aventada inicialmente em estudos observacionais seria um estilo de vida menos saudável adotado por indivíduos em uso de estatinas, mas essa explicação não justificaria o efeito observado em estudos clínicos cegos, sugerindo-se um efeito farmacológico. No entanto, se esse efeito se devia à inibição da 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzima A redutase (HMGCR), principal alvo terapêutico das estatinas, ou a um dos efeitos pleotrópicos das estatinas, ainda era incerto. Para investigar essa questão, Swerdlow *et al.* utilizaram o princípio da randomização mendeliana, e examinaram o efeito de variantes ou polimorfismos no gene da HMGCR sobre o peso corporal e o risco de diabetes tipo 2⁶. Os resultados mostraram que, assim como no uso de estatinas em testes clínicos, as variantes da HMGCR avaliadas associaram-se a peso corporal e a risco de diabetes tipo 2 mais altos, implicando diretamente a inibição da HMGCR como fator causal dos efeitos metabólicos observados. Entretanto, embora o aumento do peso corporal possa determinar uma piora da resistência insulínica e o aumento do risco de diabetes tipo 2, a magnitude do ganho de peso observado, tanto nos testes clínicos com estatinas como nos estudos genéticos, parece insuficiente para justificar plenamente o risco de

diabetes. Por exemplo, o tratamento intensivo com estatina não se associou a um maior efeito sobre o peso corporal do que as doses leves ou moderadas de estatina, apesar do maior risco de diabetes associado ao tratamento intensivo. Assim, é possível que também haja outros mecanismos envolvidos na diabetogenicidade das estatinas, incluindo a modulação da HMGCR em outros sítios, como o músculo esquelético, além de possíveis efeitos *off-target* das estatinas.

Diabetogenicidade das estatinas vs. redução do risco cardiovascular

A despeito do efeito diabetogênico, as estatinas persistem como um importante pilar terapêutico na redução do risco cardiovascular. Segundo a evidência atual, naqueles indivíduos em que existe a recomendação do uso das estatinas, em particular indivíduos com risco moderado ou alto, o seu benefício cardiovascular supera o risco potencial, mesmo em doses elevadas. (tabela 2) Na metanálise de Preiss *et al.*, observou-se um caso adicional de diabetes a cada 498 pacientes tratados por 1 ano com terapia intensiva com estatina (*vs.* terapia moderada), em comparação com 1 paciente a menos apresentando um evento cardiovascular a cada 155 pacientes tratados por 1 ano⁵. Esses dados sugerem ampla vantagem do uso de estatina em alta dose em pacientes de prevenção secundária. Indivíduos de prevenção primária, analisados por exemplo pelo estudo JUPITER, também apresentaram benefício cardiovascular significativamente maior do que os riscos pelo uso de estatina. Em análise restrita aos 486 participantes que desenvolveram diabetes durante o seguimento (270 no grupo rosuvastatina *vs.* 216 no grupo placebo), a redução do risco cardiovascular associada ao uso de estatina foi de 37% (HR 0,63, 95% CI 0, 25–1, 60), consistente com a observada no estudo como um todo (0,56, 0,46–0, 69).

Em indivíduos diabéticos, o benefício das estatinas também já foi demonstrado. Na metanálise do CTT, a redução relativa do risco cardiovascular de aproximadamente 20% a cada redução de LDL-c de 39 mg/dL foi consistente entre indivíduos com ou sem diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabela 2. Risco de diabetes tipo 2 e redução relativa de risco cardiovascular com estatina.

| Estudo | Características | Risco de diabetes tipo 2 | Redução relativa do risco CV |
|--|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| Sattar <i>et al.</i> ⁴ (N=91.140) Metanálise (13 estudos) | Estatina vs. controle | 9% (OR 1,09; 95% CI 1,02-1, 17) | Não disponível |
| Swerdlow <i>et al.</i> ⁶ N= 129.170 Metanálise (20 estudos) | Estatina vs. controle ou estatina em maior dose vs. menor dose | 12% (OR 1,12, 95% CI 1,06-1, 18) | Não disponível |
| Preiss <i>et al.</i> ⁵ Metanálise (5 estudos) | Prevenção secundária (estatinas maior dose vs. menor dose) | 12% (OR 1,12, 95% CI 1,04-1, 22) | -16% (OR 0,84, 95% CI 0,75-0, 94) |
| Ridker <i>et al.</i> ⁸ (N=17.603) estudo JUPITER | Prevenção primária e com ≥ 1 FR para diabetes | 28% (HR 1,28, 95% CI 1,07-1,54) | -39% (HR 0,61, 95% CI 0,47-0,79) |
| | Prevenção primária e sem FR para diabetes | -1% (HR 0,99, 95% CI 0,45-2, 21) | -52% (HR 0,48, 95% CI 0,33-0,68) |

CV, cardiovascular; OR, *odds ratio*; HR, *hazard ratio*; FR, fator de risco; JUPITER, *Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*.

Conclusão

A evidência científica atual sugere uma associação consistente entre o uso de estatina e o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, particularmente em indivíduos idosos, em uso de doses mais elevadas, e com fatores de risco metabólicos para evoluir para diabetes. Entretanto, os estudos em geral mostram que o benefício cardiovascular das estatinas supera o seu risco em indivíduos com indicação de receber terapia com estatinas (p. ex. pacientes de prevenção secundária, e de prevenção primária com risco moderado ou alto). A recomendação atual não sugere alterar a prescrição das estatinas com base no seu efeito diabetogênico, porém, é de grande importância a conscientização dos pacientes sobre esse efeito e, principalmente, sobre a relevância das mudanças do estilo de vida, que certamente podem minimizar esse risco.

Referências

1. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
3. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):357-62.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
5. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556-64.
6. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-61.
7. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015.
8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380(9841):565-71.
9. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? *Atherosclerosis Supplements*. 2012 Aug;13(1):1-10.

HDL-colesterol: estado da arte



Dr. Daniel Branco de Araujo

Diretor do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
Médico do Setor de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Doutor em Cardiologia pelo INCOR/FMUSP.

A doença cardiovascular é a maior causa de mortalidade no mundo ocidental e, sua prevenção, um desafio para a medicina.

Apesar de estudos recentes demonstrarem benefícios com o uso de estatina e a redução do LDL-colesterol (LDL-c), muitos indivíduos ainda apresentam eventos cardiovasculares mesmo em vigência dessas medicações, é o chamado risco residual. Dentre os fatores de risco residual podemos citar o HDL-colesterol (HDL-c) baixo.

Metabolismo do HDL

A apolipoproteína A-I (apo A-I) é a maior proteína que compõe o HDL. É produzida no fígado, intestino e, em pequenas quantidades, provém da VLDL e quilomícrons (quando da ação da enzima lipase lipoproteica (LLP) formando as partículas de HDL nascentes).

O transportador ABCA1, que tem sua expressão principalmen-

te no fígado e intestinos, fornece colesterol não esterificado e fosfolípidos para a apo A-I. Além disso, a hidrólise de quilomícrons e VLDL pela LLP favorece o desprendimento de componentes da superfície dessas lipoproteínas, formando partículas de HDL nascentes ou pré-beta-HDL. Então, a enzima LCAT (*lecitin-cholesterol acyltransferase*) esterifica o colesterol livre, resultando na partícula madura de HDL (alfa-HDL).

Através da enzima CETP (*cholesterol ester transfer protein*), ocorre a transferência de ésteres de colesterol do HDL para VLDL e, em troca, o HDL recebe triglicérides. Como resultado, as partículas ricas em triglicérides são hidrolisadas pela enzima lipase hepática, transformando-se em HDL3, que é rapidamente catabolizado. As partículas também podem ser filtradas pelos glomérulos renais e degradadas, além de serem removidas da circulação pelos receptores SRB1 hepáticos (Figura 1).

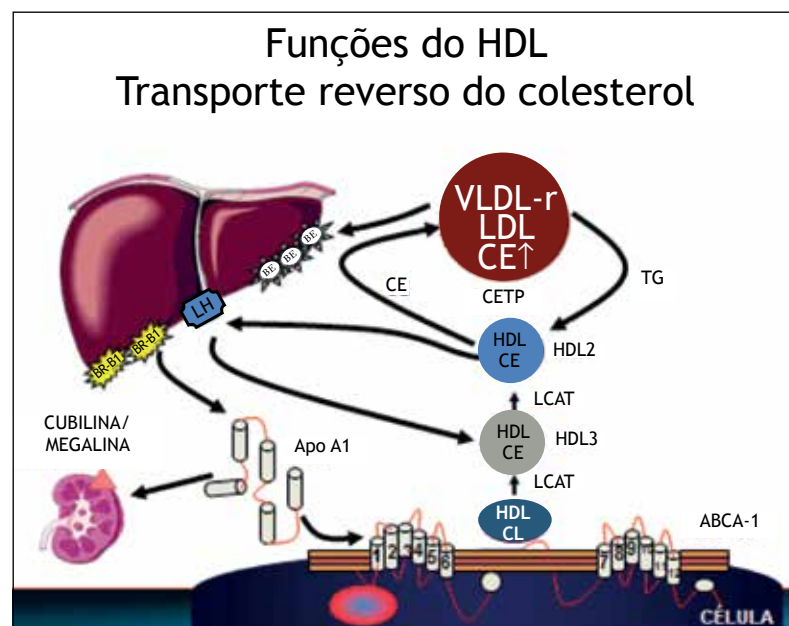


Figura 1: Metabolismo do HDL.

Mecanismo de cardioproteção do HDL

O papel antiaterogênico da partícula de HDL tem sido atribuído a uma série de propriedades, entre elas, suas ações anti-inflamatória, antitrombótica, vasodilatadora e de proteção contra a oxidação das partículas LDLs na parede arterial, evento considerado chave na aterogênese. Além disso, um importante mecanismo antiaterogênico do HDL parece estar relacionado ao transporte reverso de colesterol (RCT). Nesse processo, o HDL remove o colesterol dos tecidos periféricos, entre eles os macrófagos da íntima arterial, e o transporta para o fígado, onde ele pode ser excretado na bile e nas fezes.

Estudos epidemiológicos têm evidenciado a associação inversa entre o HDL-c e a doença cardiovascular.

Já na década de 1970, o *Framingham Heart Study* demonstrou

o aumento do risco cardiovascular naqueles que apresentavam HDL-c ≤ 34 mg/dL. Posteriormente, outros estudos verificaram essa mesma relação, inclusive inferindo que a diminuição de 1mg/dL no HDL-c levaria a um aumento de 2-3% do risco cardiovascular independentemente de outros fatores de risco.

Essa relação continua sendo verdadeira mesmo naqueles que apresentam redução de LDL-c com estatinas para valores abaixo de 70 mg/dL, como demonstrou o estudo TNT (*Treating to New Targets*).

Modificações do estilo de vida representadas por atividade física aeróbica, abandono do vício de fumar e controle do peso corpóreo, principalmente da obesidade abdominal, constituem armas importantes para elevar o HDL-c.

Pelo fato de a atividade física incrementar a atividade da LLP e, conseqüentemente, aumentar o catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, haverá elevação da produção de HDL nascente. Colabora também para o aumento do HDL-c a maior atividade da LCAT, a qual produz maior conversão de colesterol livre para a forma esterificada, com incremento da produção de HDL2, fração considerada responsável pela propriedade antiaterogênica do HDL. A diminuição da atividade da lipase hepática (LH) contribui para elevar a fração HDL2. Haverá menor hidrólise de triglicérides e fosfolípidos de HDL2 e, conseqüentemente, menor formação de HDL3, lipoproteína mais densa derivada de HDL2 por ação da LCAT. Assim, a prática regular de exercícios físicos de leves a moderados induz ao aumento médio do HDL-c de 1 a 2 mg/dL.

O tabagismo associa-se à redução do HDL-c em 20% a 30%. A interrupção do vício eleva o HDL-c rapidamente e os valores tendem a se normalizar 60 dias após a interrupção. O aumento nos níveis do HDL-c pode chegar a 4 mg/dL.

Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, sabe-se que também eleva o HDL-c. Entretanto, não se recomenda ingeri-las com essa finalidade devido aos reconhecidos malefícios que podem causar à saúde.

Quantidade X qualidade

A concentração de HDL-c no plasma é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Sabemos atualmente que cerca de 50% da

variação interindividual da concentração de HDL-c na população geral provém de hábitos e vícios (alimentação, exercício, tabagismo, etc.). A hereditariedade contribui para os 50% restantes.

Mutações em genes envolvidos na regulação do metabolismo da HDL, como ABCA1, apoA-I e LCAT, estão implicadas em formas raras de hipoalfalipoproteinemia e explicam apenas uma pequena porcentagem desses casos. Por outro lado, polimorfismos genéticos localizados nesses genes são fonte importante de variação no HDL-c.

É importante destacar que o HDL-c reflete apenas o conteúdo de colesterol presente no total das partículas de HDL, e que estas formam um grupo bastante heterogêneo com relação a tamanho, composição e funcionalidade.

A existência de subpopulações distintas de HDL é consistente com o fato de essas partículas exercerem várias funções biológicas.

Existem diferentes maneiras de classificar as subpartículas de HDL: por densidade, tamanho, carga e composição, o que permite identificar cinco subfrações de partículas de HDL: HDL-2a, 2b, 3a, 3b e 3c. As partículas de HDL-3 são pequenas, densas e pobres em lipídios. Quando comparadas às de HDL-2, apresentam maior capacidade de funcionar como aceptoras de colesterol, inibir a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais *in vitro* e proteger a LDL do estresse oxidativo. No entanto, estudos clínicos que investigaram a relação dessas subfrações com o risco cardiovascular apresentam resultados divergentes, ora apontando para a HDL-2 como preditora de doença cardiovascular, ora atribuindo esse papel à HDL-3. Portanto, até o momento, não há indicação de dosagem das subfrações de HDL para a estratificação do risco cardiovascular na prática clínica.

Outro possível marcador de risco cardiovascular é a dosagem da apoA-I. Estudos apontam para o fato de que a apoA-I tem maior capacidade de prever doença cardiovascular do que as concentrações de HDL-c, mas sua dosagem não deve ser realizada de rotina, visto que, as principais diretrizes não a recomendam e um maior número de estudos ainda se faz necessário.

Apesar de os mecanismos ainda não estarem bem estabelecidos, a HDL está envolvida também no processo de inflamação, imunidade e regulação do sistema do complemento.

Estudos de intervenção

Estudos randomizados envolvendo terapias para aumento de HDL são contraditórios.

O uso de genfibrozil mostrou a redução de eventos coronarianos, porém, bezafibrato e fenofibrato falharam em demonstrar benefício em eventos cardiovasculares, principalmente quando associados a estatinas. Análises *post hoc* de diversos estudos com fibratos sugerem que os subgrupos portadores de síndrome metabólica com triglicérides elevados e HDL-c baixo beneficiaram-se da terapia.

As estatinas, apesar de serem medicamentos que atuam de forma predominante na redução do colesterol total e do LDL-c, podem também produzir incremento significativo no HDL-c, que varia de 5% a 11%, dependendo do tipo de estatina e da dose empregada. No estudo ASTEROID (*A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*), após 24 meses de tratamento com 40 mg/dia de rosuvastatina, houve redução média do volume do ateroma de 6,8%, com diminuição do LDL-c para uma média de 60,8 mg/dL (53,2%), associada a uma importante e significativa elevação do HDL-c (14,7%).

O ácido nicotínico (niacina) também falhou em demonstrar qualquer benefício adicional quando associado a estatinas em pacientes com LDL-c controlado que ainda mantinham HDL-c baixo, como os estudos AIM-HIGH e HPS2 mostraram.

Apesar de um incremento de até 91% no HDL-c, estudos utilizando inibidores da CETP fracassaram em diminuir o risco cardiovascular quando utilizado o dalcetrapib, ou até mesmo o aumentaram, com o uso do torcetrapib. A justificativa, no caso do torcetrapib, seria o incremento da aldosterona com a elevação da pressão arterial causada pelo medicamento, o que justificaria a elevação do risco no grupo tratado. O anacetrapib e o evacetrapib, por outro lado, elevariam o HDL-c em até 138% sem o risco na elevação da aldosterona e da pressão arterial, podendo ainda, diminuir adicionalmente o LDL-c. Essas duas medicações encontram-se ainda em estudo.

Outras medicações para elevação do HDL incluem os miméticos de apo A-I, HDL reconstituído, agonistas do PPAR α /Y e agonistas LXR hepáticos (Tabela 1).

Tabela 1. Medicações para elevação do HDL.

| Droga | Mecanismo de ação | Efeito na HDL | Evidência clínica em aterosclerose e risco cardiovascular |
|--|---|--|--|
| Niacina (ácido nicotínico) | ↑ Hepático da produção de apoA-I e transcrição do ABCA1 | ↑ HDL-c 15-40% | AIM-HIGH e HPS2-THRIVE: falta de evidência em reduzir eventos cardiovasculares [AIM-HIGH Investigators <i>et al.</i> , 2011; Merck, 2012] |
| | ↑ Hepática da retirada de apoA-I e HDL | | |
| | ↑ atividade da CETP | | |
| | ↑ Lipólise de triacilglicerol | | |
| Fibratos | ↑ da transcrição de ApoA-I e da produção de ABCA1 | ↑ HDL-c 2-20% | VA-HIT and HHS: ↑ 22-34% in DAC com gemfibrozil [Frick <i>et al.</i> , 1987; Rubins <i>et al.</i> , 1999]. BIP e FIELD: sem benefício com bezafibrato e fenofibrato em reduzir eventos coronários [Bezafibrate Infarction Prevention Study, 2000; Keech <i>et al.</i> , 2005]. ACCORD-lipid: nenhuma nova redução em eventos CV com Fenofibrato mais sinvastatina em comparação com a sinvastatina sozinha [ACCORD Study Group <i>et al.</i> , 2010 <i>Post hoc analyses</i> : subgrupo de pacientes com HDL baixo e triglicérides elevados, beneficiados com fibratos em termos de redução de risco cardiovascular] |
| Inibidores da CETP | Inibem CETP | ↑ HDL-c 28-138% | Torcetrapibe: aumento de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade; aumento da pressão arterial e das concentrações de aldosterona [Barter <i>et al.</i> , 2007a] Dalcetrapib: falta de benefício em eventos cardiovasculares [Schwartz <i>et al.</i> , 2012] Trials em andamento com anacetrapibe e evacetrapibe |
| Agonistas PPAR- α e - δ | ↑ atividade da ApoA-I, ApoA-II, LPL e RCT | ↑ HDL-c 5-15% | Toxicidade nas primeiras drogas estudadas: tesaglitazar e muriglitazar Alecardio phase III trial com aleglitazar interrompido devido a sinais de falta de eficácia e segurança |
| ApoA-I miméticos | Causam uma transformação das partículas α -HDL em pre-B1-HDL ↑ outros aspectos do RCT | Sem efeito nos níveis de HDL-c | Melhora dos fatores inflamatórios em pacientes com doença cardiovascular [Bloedon <i>et al.</i> , 2008] |
| Estimuladores da síntese de ApoA-I (RVX-208) | Induzem a síntese hepática de apoA-I | ↑ HDL-c 3.2-8.3% ↑ 11-21% na partícula de HDL | ASSURE: nenhum benefício na placa aterosclerótica em comparação com placebo [Nicholls <i>et al.</i> , 2013] |
| Infusão de HDL recombinante | Mimetiza a HDL nativa | ↑ HDL-c 64% | EFEITO: redução significativa no volume de ateroma coronário em relação à linha de base, mas não ao placebo [Tardif <i>et al.</i> , 2007] Impacto favorável na função endotelial [Speiker <i>et al.</i> , 2002] |
| HDL delapidado | ↑ RCT | Sem efeito no HDL-c PreB HDL ↑ 28x | Decréscimo no volume médio de ateroma não significante [Waksman <i>et al.</i> , 2010] |
| Agonistas LXR | ↑ Mobilização de colesterol intracelular | ↑ HDL-c em até 48% | Redução de aterosclerose em estudos com animais |
| | ↑ Transcrição de ABCA1 e ABCG1 | | |
| | ↑ RCT | | |
| | ↑ da geração intestinal de HDL | | |
| Ativadores de LCAT | Contribui para a maturação das partículas de HDL | ↑ HDL-c 40-68% | Aterosclerose reduzida em estudos com animais |
| | ↑ RCT | | |
| MicroRNA-33 | Inibe a degradação ABCA1 mRNA | ↑ HDL-c 50% | Inibição do microRNA-33 promove a regressão da aterosclerose em ratos LDLr -/- [Rotllan <i>et al.</i> , 2013] |

ABCA-1, ATP-binding cassette transporter A1; ABCG1, ATP-binding cassette subfamily G member 1; ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; AIM-HIGH, Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes; apoA-I, apolipoprotein A-I; BIP, Bezafibrate Infarction Prevention; CETP, cholesterol ester transfer protein; FIELD, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HHS, Helsinki Heart Study; HPS2-THRIVE, Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events; LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; LDLr, low-density lipoprotein receptor; LPL, lipoprotein lipase; LXR, liver X receptor; PTLP, phospholipid transfer protein; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RCT, reverse cholesterol transport; VA-HIT, Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial.

Conclusão

Os níveis de HDL alto nem sempre conferem proteção. O HDL baixo tem sido correlacionado com o aumento do risco cardiovascular em estudos epidemiológicos, no entanto, essa correlação não foi consistente em ensaios intervencionistas. Elevar o HDL farmacologicamente não conseguiu mostrar um impacto considerável. Melhorar a

qualidade do HDL, além de elevar seus níveis, deve ser considerado durante o desenvolvimento de novas terapias. Medidas tais como a perda de peso, cessação do tabagismo e exercício físico para aumentar o HDL devem continuar a ser adotadas. Novos tratamentos estão em investigação e, em um futuro breve, ajudarão a determinar a melhor abordagem para uma melhor prevenção cardiovascular.

Referências

1. Hage MP, Azar ST. Treating Low High-Density Lipoprotein Cholesterol: What Is the Evidence? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014;5(1):10-7.
2. Martin SS, Khokhar AA, May HT, Kulkarni KR, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, et al. HDL Cholesterol Subclasses, Myocardial Infarction, and Mortality in Secondary Prevention. *Eur Heart J.* 2015;36(1):22-30.
3. Leança CC, Passarelli M, Nakandakare ER, Quintão ECR. HDL: o yin-yang da doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54-9.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama.* 2006;295:1556-65.

Longevidade

Viver bem após os 50

Ana Carolina de Assis

Jornalista

A lendária fonte da juventude acompanha o imaginário do ser humano séculos a fio. Embora nunca encontrada a poção mágica, a medicina evoluiu indubitavelmente no sentido de retardar processos ligados ao envelhecimento. Uma sequência de fatos trouxe um resultado significativo na expectativa de vida, desde mudanças na estrutura sanitária, até a cura de doenças devastadoras. A ciência da longevidade ganha espaço e adeptos.

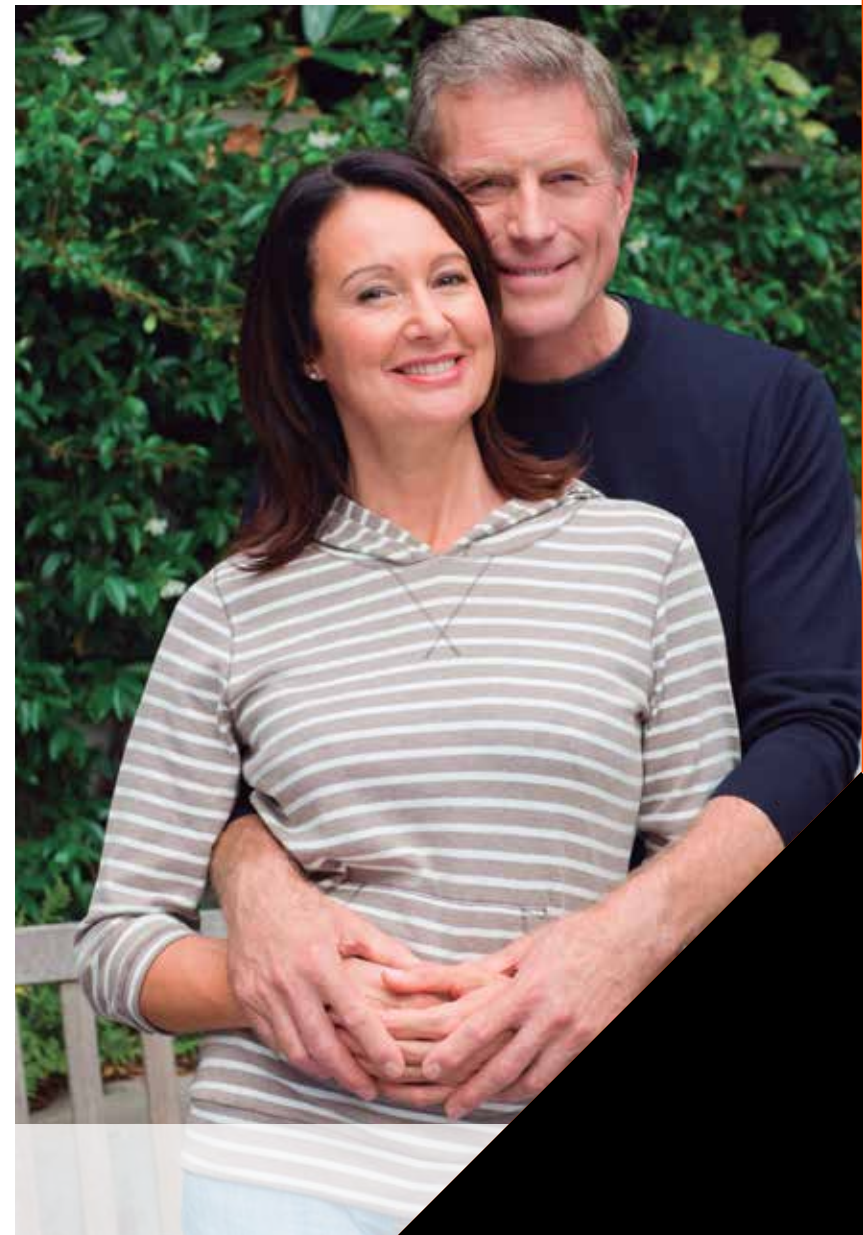
No que diz respeito à vida longa, os bons hábitos não são um assunto novo no Japão. O país é mundialmente reconhecido pela longevidade de seus habitantes. Okinawa, a cidade número um neste quesito, inspirou estudos e dietas na área médica.

As possíveis razões para a longa vida dos anciãos japoneses já foram publicadas no jornal médico *The Lancet*. Talvez o clima agradável e a vida tranquila das pequenas cidades influenciem. Também foram considerados o acesso a medidas de saúde pública, à educação, hábitos da cultura e até atitudes de higiene no dia a dia.

Muitos longevos concordam que para chegar aos 100 anos há um segredo fundamental: alimentação. Jiroemon Kimura, intitulado o homem mais velho do mundo, atribuiu o segredo de sua saúde à alimentação saudável. Não fumava, consumia pratos leves, bebia muito pouco e comia apenas até preencher quatro quintos do estômago, frase curiosa muito disseminada na mídia antes de seu falecimento aos 116 anos.

Proporcionar qualidade de vida e uma existência feliz às populações que estão vivendo mais é uma questão mundial. No Brasil a expectativa aumentou em 11 anos nas últimas três décadas. Atualmente, os 60 anos de idade são considerados os novos 50. Os 50, os novos 40, e os 40 já correspondem aos 30. Os avanços para uma vida mais saudável trazem uma nova maneira de enxergar a segunda metade da jornada. A mudança de comportamento sobre como viver e encarar o envelhecimento é notável nos dias de hoje. A idade cronológica está deixando de ser fator determinante, e a sociedade abre espaço para aqueles que querem curtir a vida após os 50.

Quando alguém se encontra aos 50 anos com uma rotina pouco saudável, mas livre de doenças mais graves, possui cerca de 70% de chance de chegar à velhice, os



Cortesia:
rosucor[®]
rosuvastatina cálcica

DESTAQUE

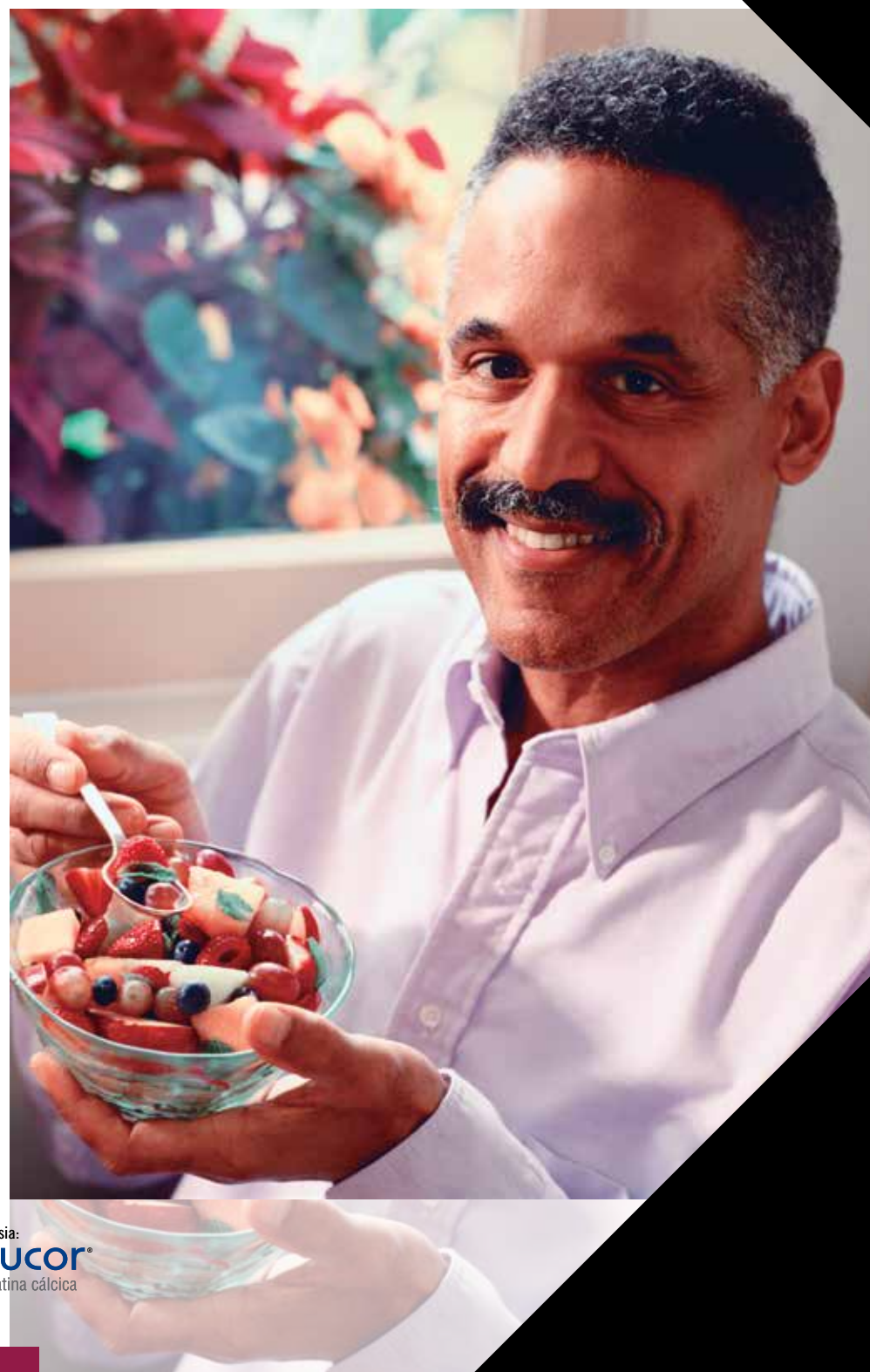
outros 30% cabem a genética. Quanto e como viver, mesmo após os 50, é uma questão de escolha. O primeiro passo é se conscientizar de que nunca é tarde demais para mudar.

O segundo é conhecer melhor o corpo e seu funcionamento. Essa é a sensação que pode resultar no controle sobre o destino de nossa saúde. Embora os conhecimentos da medicina avancem a passos largos e se disseminem num ritmo ainda mais intenso, as pessoas continuam a ter grande dificuldade de mudar seus hábitos de vida.

Nos últimos anos, houve a comprovação científica de uma hipótese formulada pela ciência na década de 60 – a de que os aspectos emocionais têm papel relevante no prolongamento da juventude. Um estudo da Universidade de Boston, publicado no *Jornal da Sociedade Americana de Geriatria*, revelou que o otimismo e o bom humor ajudam a viver mais. Depois de avaliarem 246 filhos de pessoas que ultrapassaram a barreira dos 100 anos, todos eles com idade em torno de 75, os cientistas descobriram que os traços de personalidade tinham uma importância maior na longevidade e no bem-estar do que a predisposição genética a desenvolver doenças ou mesmo seus hábitos alimentares. Os menos neuróticos e extrovertidos, que lidavam melhor com o estresse, tinham menos diabetes, hipertensão e doenças cardíacas.

O modo como o envelhecimento ocorre é sempre pauta na ciência da medicina. O processo abrange inúmeras variáveis, e é uma questão complexa. Podemos considerar a genética, os hábitos alimentares, o estilo de vida. E cada fator age com diferente intensidade em um determinado organismo. À medida que o conhecimento sobre o organismo avança, nascem novas teorias. Há 10 anos pesquisadores da Universidade da Califórnia divulgaram uma importante descoberta: o estresse encurta o telômero, a tampa bioquímica que fica na ponta dos cromossomos. Sua função é manter a integridade do DNA e impedir que a molécula se desfaça. Cada vez que uma célula se divide, o telômero fica um pouco menor, até atingir um ponto crítico. A partir daí, a célula não se reproduz mais e acaba morrendo – a falta de reposição das células que morrem é um dos fatores cruciais do declínio da vida saudável.

Além da genética como ponto fundamental, outra relevante análise é sobre como os fatores externos influenciam no prolongamento da juventude. A maioria dos profissionais do segmento acredita que o resultado



Cortesia:
rosucor[®]
rosuvastatina cálcica

deve-se tanto à programação natural do corpo quanto pelos fatores ambientais que alteram a natureza do organismo.

Muitos estudos científicos se dedicam a identificar fatores de risco para prevenir doenças ou aumentar a chance de ter uma vida saudável e duradoura. A década de 50 foi marcada pelo início de grandes estudos nessa linha de pesquisa. As doenças cardiovasculares entraram no centro do cenário. Os estudos que identificaram o fumo e o colesterol como principais vilões da saúde do organismo marcaram um caminho de grandes resultados na busca contra o envelhecimento. O avanço de diagnósticos com exames de precisão

para identificar tumores e descontroles hormonais veio para abarcar o passo da evolução.

Atualmente, estima-se que 35% da longevidade conquistada por uma pessoa se deve à herança genética. Os hábitos podem ser mais determinantes que os genes para uma vida mais longa. E enquanto a ciência não desvenda por completo os mecanismos do envelhecimento, seguir as orientações como abandonar vícios, praticar atividades físicas regularmente, dieta balanceada e outras recomendações que já são bem disseminadas para manter o bom funcionamento do corpo e por mais tempo, pode ser a melhor opção.

A história a favor da longevidade

Fatores que contribuíram para o salto na expectativa de vida

- **Higiene**

Em meados do século XIX, o médico húngaro Ignaz Semmelweis descobriu que lavar as mãos diminuía o risco de propagação de doenças. O procedimento tornou-se obrigatório em hospitais e entrou nos hábitos da população em geral.

- **Saneamento básico**

A partir do século XIX, obras de saneamento, que incluem acesso a água potável e esgoto tratado, reduziram drasticamente o risco de proliferação de doenças infecciosas.

- **Insulina**

Até o início do século passado, o diabetes era uma doença fatal. O isolamento da insulina, em 1921, mudou a expectativa de vida dos doentes.

- **Antibióticos**

Em 1928, o bacteriologista escocês Alexander Fleming observou, por acaso, que uma substância produzida por fungos era bactericida. Nascia, assim, o primeiro antibiótico: a penicilina, que colocou sob controle as doenças infecciosas.

- **Estudos epidemiológicos**

Iniciados nos anos 50, ajudaram a mudar os rumos da medicina baseada em evidência. O estudo de Framingham, em andamento desde 1948, que acompanha moradores de uma cidade norte-americana, possibilitou a descoberta de que o colesterol alto é um inimigo da saúde do coração.

- **Vacinas**

A primeira vacina, contra a varíola, foi criada pelo inglês Edward Jenner, em 1796. As vacinas estão entre as principais armas contra a mortalidade infantil, prevenindo dois milhões de mortes por ano.

Fonte: A ciência da vida longa, Revista Veja, 15 julho de 2009. Você está no comando, Revista Veja, 18 de novembro de 2009.

rosucor[®]
rosuvastatina cálcica

**ROSUvastatina do CORAção,
seu potente aliado no combate ao LDL-c.¹**

Rosuvastatina é a estatina mais potente disponível no mercado!²

10 mg: Redução de 30-50% do LDL-c³
20 mg: Redução \geq 50% do LDL-c³



Bioequivalente ao produto de referência.^{4,5}



R\$37,22*

R\$65,20*

R\$66,99*

R\$117,37*

*PMC 18%⁶

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 miopatia ou rabdomiólise, 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.**

Referências: 1. Bula do Produto. 2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose." Arq Bras Cardiol 2013; 101(4Supl.3): 1-22. 3. Stone NJ, et al. "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol. 2013;(. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. 4. RDC 58/2014 5. Anand SK. "An Open Label, Randomised, 2-Period, 2-Treatment, 2-Sequence, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Rosuvastatin Calcium 20 mg tablet (Test formulation; Torrent Pharmaceuticals Ltd., India) versus Crestor® 20 mg tablet (Reference formulation; AstraZeneca do Brasil Ltda) in Healthy Human Volunteers under Fasting Conditions". Study Code: PK-08-061. Bio Evaluation Centre. Torrent Pharmaceuticals Limited. 6. ABC Farma Junho 2015.

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

torrent
PHARMA

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