

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 6 - nº3

ISSN 2238-1341

Atualização

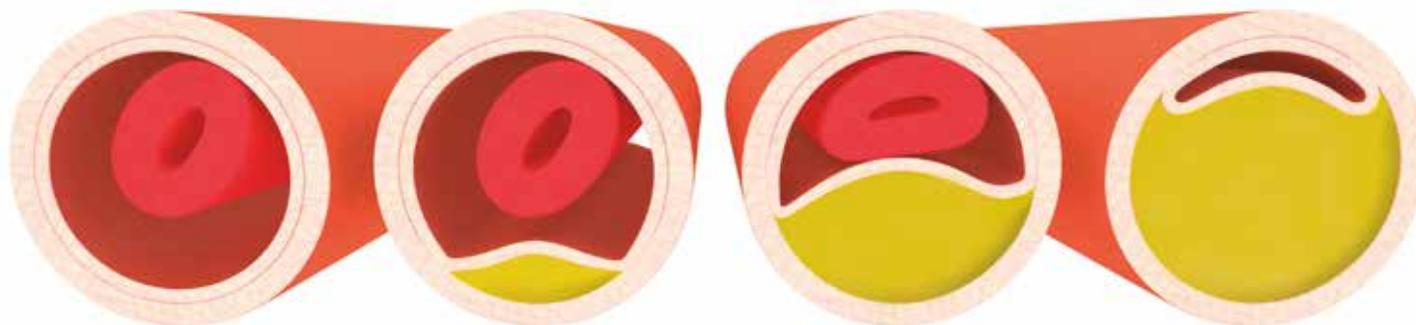
Dr. Andrei C. Sposito - Apolipoproteínas na prática clínica

Em debate

Dr. André Arpad Faludi - Terapia de reposição hormonal e doença cardiovascular

Destaque

Um sono restaurador



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



Dr. Andrei C. Sposito

Apolipoproteínas na prática clínica

Em debate

7



Dr. André Arpad Faludi

Terapia de reposição hormonal e
doença cardiovascular

Destaque

12



Um sono restaurador

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.

Apolipoproteínas na prática clínica



Dr. Andrei C. Sposito

Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

Introdução

Há cerca de quatro décadas, Friedewald, Levy e Friedrickson criaram uma forma de estimar o perfil lipídico sem a realização da ultracentrifugação, este último um método laborioso, caro e pouco acessível.¹ A fórmula de Friedewald permitiu um enorme avanço do conhecimento baseado em grandes estudos observacionais e, mais importante ainda, em estudos de intervenção com terapias hipolipemiantes. No entanto, o tratamento farmacológico baseado no nível de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) estimado por essa fórmula deixa uma margem de risco superior ao esperado para idade e gênero, situação definida como risco residual. O risco residual é especialmente relevante em indivíduos com *diabetes mellitus* (DM) ou síndrome metabólica quando a proporção de triglicérides na lipoproteína de muito

baixa densidade (VLDL) difere daquela revelada pelo Friedewald em seu estudo seminal. Além disso, o conteúdo de colesterol da LDL e da lipoproteína de alta densidade (HDL) é menor nesses indivíduos com DM, tornando a estimativa menos precisa. Nesse contexto, a dosagem das apolipoproteínas (apo) plasmáticas surgiu como uma opção diagnóstica com potencial ganho de precisão.

O que são as apolipoproteínas?

A apo B é uma proteína constitucional das lipoproteínas aterogênicas LDL e VLDL e da lipoproteína (a) [LP (a)]. Cada lipoproteína contém uma única molécula de apo B e, por conseguinte, o nível total de apo B corresponde ao número total de partículas aterogênicas. A apo A-I é a principal proteína estrutural para a HDL, refletindo assim o volume total de lipoproteínas potencialmente

protetoras no plasma.² Do ponto de vista metodológico, além das vantagens acima referidas, relacionadas à precisão do número de partículas, a dosagem das apos B e A-I permite a dosagem direta e sem a necessidade de jejum. Sua realização ocorre por métodos imunoenzimáticos comerciais padronizados que podem ser realizados com um alto grau de precisão e reprodutibilidade. No entanto, como seu custo é superior ao do perfil lipídico tradicional, impõe-se uma análise de custo-efetividade para não elevarmos desnecessária e futilmente o custo do acompanhamento clínico.

Fisiopatogenicamente, o risco cardiovascular está mais diretamente relacionado com o número e o tamanho de partículas aterogênicas do que com a concentração de colesterol nessas partículas.³ Na grande maioria dos casos, no entanto, o LDL colesterol se relaciona intimamente com o número de partículas. Exceção a essa regra ocorre quando há aumento do conteúdo dos triglicérides e redução proporcional do conteúdo de colesterol das lipoproteínas que contêm apo B. Essa mudança é tipicamente encontrada em indivíduos com DM ou síndrome metabólica. De fato, os dados do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* demonstraram que apo B está mais intimamente associado com obesidade abdominal, hiperinsulinemia e outras características de estados resistentes à insulina (como a síndrome metabólica) do que com o LDL-c.⁴

Qual a importância clínica da dosagem da apo B?

No *Quebec Cardiovascular Study*, o perfil lipídico e o de apos foram dosados em cerca de 2 mil homens sem DAC. Nesse estudo, indivíduos com níveis elevados de apo B tiveram um risco relativo de 1,4 de desenvolver DAC em cinco anos.⁵ Em 13 anos de *follow-up*, o estudo demonstrou papel aditivo dos níveis de apo B e de LDLs pequenas e densas, sugerindo que a simples mensuração da apo B não engloba o papel aterogênico das mudanças fenotípicas da LDL.⁶ Além disso, homens com níveis elevados de LDL-c, mas baixos níveis de apo B não tiveram risco elevado de DAC, enquanto que aqueles com níveis elevados de LDL-c e de apo B tiveram um aumento de duas vezes no risco.⁷

Nessas condições, teoricamente, a descoberta de níveis elevados de apo B na presença de um LDL-c não elevado indicaria um risco cardiovascular aumentado e a necessidade de intensificação da terapia hipolipemiante. De fato, em indivíduos com LDL-c reduzido com estatinas, mas com níveis de apo B ainda elevados, o risco cardiovascular é mais alto. Nessa linha de raciocínio, recentemente, o relatório anual da *American Diabetes Association* e do *American College of Cardiology* sugeriu que a medida da apo B possa ser adicionada às medidas de LDL-c e não HDL-c em pacientes com alto risco cardiometabólico.⁸ Esse consenso sugeriu como meta níveis de apo B <90 mg/dL em pacientes de alto risco e <80 mg/dL em indivíduos de muito alto risco.

Ambos os níveis de apo B e apo A-I podem ser melhorados com a terapia com estatina. Um número de ensaios clínicos tem demonstrado que as estatinas podem diminuir a apo B e, em alguns casos, aumentar os níveis de apo A-I em todas as populações, incluindo aquelas com níveis baixos de HDL-c, síndrome metabólica ou DM tipo 2.⁹⁻¹¹ Dados combinados de dois estudos de prevenção secundária, o TNT e o IDEAL^{12,13}, demonstram valor adicional para a terapia de estatina ao usar apo B em vez de não HDL-c como meta terapêutica. No entanto, isso pode ser explicado pelo fato de que diferentes percentis foram usados para apo B e concentrações de não HDL-c. Além disso, não se sabe se alterando as estratégias de tratamento para atingir uma meta apo B ocorreria um benefício clínico maior que a simples redução das metas de LDL colesterol ou de não HDL colesterol. Até o presente, não há ensaios clínicos que tenham testado prospectivamente a validade dessa meta adicional e muito menos a confrontado com a abordagem convencional com metas mais intensivas.

Qual a importância clínica da dosagem da apo A-I?

Tal como acontece com LDL, o conteúdo do colesterol das partículas de HDL varia entre os tipos de pacientes e é predominantemente influenciado pelos níveis plasmáticos de triglicérides. Pacientes com triglicérides elevados tendem a ter baixas concentrações de HDL-c e de apo A-I. No entanto, não está claro se apo A-I

sozinho é um preditor de risco de DCV independentemente do HDL-c.¹⁴ Do ponto de vista terapêutico, o tratamento baseado em ambos, HDL-c ou apo A-I, permanece sem evidências de benefício clínico. Portanto, a dosagem de apo A-I não tem qualquer evidência de utilidade clínica e deve ser reservada a condições especiais, como suspeita de hipoalfalipoproteinemia primária ou investigações científicas.

Conclusões

Apo B e apo A-I são importantes marcadores de aterogenicidade e ateroproteção, respectivamente. Em seu conjunto, os dados em populações saudáveis e em pacientes com anormalidades lipídicas específicas ou DCV preexistente apoiam o conceito de que apo B estima melhor o risco de DCV que o LDL-c. Apo B

pode ser particularmente relevante no contexto de estados de resistência à insulina, tais como DM e síndrome metabólica. De fato, essa abordagem tem sido sugerida baseando-se em estudos observacionais ou análises retrospectivas de ensaios clínicos. Uma obtenção de metas de apo B vai provavelmente exigir um tratamento mais intensivo com estatinas, o que foi demonstrado como benéfico independentemente do uso dessa meta em específico. Uma vez que a apo B ainda não foi demonstrada em ensaios clínicos prospectivos como meta alternativa ao LDL-c ou não HDL-c e envolve o aumento do custo médico, será prudente neste momento continuar a utilizar os níveis de LDL-c como meta intensiva, utilizando a terapia mais adequada. Com relação a apo A-I, seu uso não pode ser recomendado para uso clínico de rotina até que dados de ensaios clínicos que demonstrem benefício no aumento da apo A-I e HDL-c estejam disponíveis.

Referências

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
2. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006;259:437-46.
3. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2006;113:20-9.
4. Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Jr., Wagenknecht LE, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2003;108:2312-6.
5. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation.* 1996;94:273-8.
6. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:553-9.
7. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol.* 2006;97:997-1001.
8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1512-24.
9. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHES). *Am Heart J.* 2003;146:862-9.
10. Betteridge DJ, Gibson JM. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:541-9.
11. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res.* 2007;48:1746-53.
12. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 2000;101:477-84.
13. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.* 2008;117:3002-9.
14. Contois J, McNamara JR, Lammi-Keefe C, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem.* 1996;42:507-14.

Terapia de reposição hormonal e doença cardiovascular



Dr. André Arpad 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.

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte em todas as regiões do Brasil, vitimando cerca de 300 mil brasileiros por ano. Representadas principalmente pelas doenças coronária e cerebrovascular, são também as mais importantes causas de gastos com assistência médica e de afastamento definitivo do trabalho em nosso país.

A associação entre a perda da função ovariana e o aumento do risco de doença arterial coronária (DAC) está bem estabelecida. A deficiência estrogênica, resultante tanto da menopausa natural quanto da cirúrgica, aumenta o risco de DAC em aproximadamente três a sete vezes, constituindo-se na maior causa de morte no sexo feminino após a menopausa. No estudo de Framingham não foram constatados casos de infarto do miocárdio ou morte por DAC nas 2.873 mulheres acompanhadas por 24 anos antes da menopausa. Entretanto, 40% das mulheres após menopausa precoce ou cirúrgica apresentaram manifestações clínicas de

DAC. A menopausa induzida cirurgicamente, com frequência associa-se à elevação da incidência de complicações vasculares ligadas à trombogênese e à aterogênese.

A DAC apresenta, nas mulheres, certas particularidades. Em geral, manifesta-se dez anos mais tarde que no homem, provavelmente em decorrência da cardioproteção conferida pelo estrogênio endógeno. Além disso, em geral, apresenta pior prognóstico. Mulheres ooforectomizadas que não recebem reposição hormonal apresentam incidência de doença aterosclerótica semelhante à dos homens da mesma faixa etária.

A interrupção da produção de hormônios esteroides após a menopausa desencadeia expressivas repercussões em diversos órgãos e tecidos, culminando em sintomas desconfortáveis e graves doenças. Entre os sintomas se listam ondas de calor, secura vaginal, irritabilidade e insônia. Entre as principais doenças, a deficiência estrogênica acarreta aumento da prevalência de os-

teoporose, doença de Alzheimer, câncer colorretal e das doenças cardiovasculares (DCV). De fato, a menopausa acarreta numerosas modificações sobre o sistema cardiovascular, contribuindo de forma importante para elevar o risco das doenças cardiovasculares. Dentre elas, destacam-se as alterações no metabolismo lipídico.

Em relação aos efeitos sobre o metabolismo das lipoproteínas, a menopausa produz um perfil pró-aterogênico, caracterizado principalmente pela elevação do colesterol total (CT) em aproximadamente 15%, associada ao aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e da apolipoproteína da LDL (apolipoproteína B) em 25%. O mecanismo pelo qual a falência gonadal no climatério pós-menopausal eleva o CT e o LDL-c pode estar condicionado à diminuição do catabolismo das LDL, pela diminuição do número de receptores hepáticos B/E. Ademais, na menopausa ocorre diminuição da atividade hepática da 7 α -hidroxilase, reduzindo a síntese de ácidos biliares e consequentemente diminuindo a excreção de colesterol. No período de climatério pós-menopausal pode ocorrer elevação dos triglicérides e VLDL-colesterol, decorrente da menor atividade da lipase lipoproteica, com menor produção de VLDL remanescente. Essa situação frequentemente se associa à maior proporção das LDL pequenas e densas, que são mais suscetíveis a sofrerem alterações oxidativas, sendo consequentemente mais facilmente reconhecidas e captadas pelos macrófagos, formando células espumosas, ponto inicial da formação do processo aterosclerótico.

Após a menopausa, ocorre redução dos níveis de HDL-colesterol até 25%, representado principalmente pela subfração HDL 2.

Vários estudos sugerem que níveis séricos aumentados de Lp (a) constituem fator de risco independente no desenvolvimento da doença aterosclerótica. A Lp (a) é uma lipoproteína que possui estrutura lipídica semelhante à LDL, diferindo desta pela presença de uma apoproteína (a) interligada à apoproteína B-100 por uma ponte dissulfídica. A apolipoproteína (a) possui papel trombogênico, pois apresenta semelhança estrutural com a molécula do plasminogênio. Tem sido descrito no período pós-menopausal elevação das taxas de Lp (a).

A reposição estrogênica reduz os níveis séricos do colesterol

total e LDL-c em 10% e 14%, respectivamente, pelo aumento da síntese de receptores de LDL.

O uso de estrogênio, em geral, associa-se também à elevação do HDL-c, particularmente da subfração HDL 2. O provável mecanismo pelo qual a reposição estrogênica eleva o HDL-c decorre do aumento da síntese da apolipoproteína A-I (principal apoproteína da HDL). Também ocorre diminuição da atividade da lipase hepática (LH), que resulta em aumento da proporção de HDL 2. A reposição estrogênica, por via oral com 2 mg de estradiol micronizado ou 0,625 mg de estrógenos conjugados, reduz o LDL-c e eleva o HDL-c em 14% e 16%, respectivamente.

O estrogênio, utilizado por via oral, sofre a primeira passagem hepática, produzindo elevação dos triglicérides. Assim, em mulheres que apresentam hipertrigliceridemia, a reposição estrogênica oral pode desencadear aumento importante da trigliceridemia, às vezes com níveis maiores que 1.000 mg/dL, aumentando o risco do aparecimento de crises de pancreatite aguda. Nessas pacientes deve-se considerar o uso de estrogênios transdérmicos, os quais não apresentam primeira passagem hepática e, portanto, não elevam os triglicérides. Tem sido descrita elevação de LDLs pequenas e densas em usuárias de reposição estrogênica, provavelmente devido à utilização de estrogênios que aumentam os triglicérides, por maior síntese hepática de VLDL, sem incremento concomitante do seu catabolismo.

Estudos têm demonstrado que a reposição estrogênica reduz os níveis de Lp (a) de 16% a 25%.

Em relação ao uso dos progestógenos, existem os derivados da 19-nortestosterona, com alta atividade androgênica, e os derivados da 17-hidroxiprogesterona, com baixa atividade androgênica. Os derivados da 19-nortestosterona se opõem aos efeitos do estrogênio sobre o metabolismo lipídico, reduzindo os níveis plasmáticos de HDL-colesterol e triglicérides e aumentando o LDL-colesterol (na dependência da dose e tipo), enquanto os derivados da 17-hidroxiprogesterona têm efeito neutro sobre o perfil lipídico. Na mulher com útero, os estrogênios têm sido associados aos progestógenos para a proteção endometrial. Nas mulheres hysterectomizadas, esse cuidado não é necessário.

São numerosos os estudos que demonstraram benefícios da reposição estrogênica isolada ou associada aos progestógenos na redução da morbimortalidade por DAC em usuárias após a menopausa. Assim, metanálise de 30 estudos epidemiológicos demonstrou risco relativo de 0,56 (intervalo de confiança 95%, 0,5 a 0,61) nas usuárias de estrogênio quando comparadas às não usuárias. O “*Nurses Health Study*”, por outro lado, que incluiu 48.470 mulheres após a menopausa durante dez anos, revelou que usuárias de estrogênio após a menopausa reduziram em 50% a mortalidade por DAC, no que tange à prevenção primária. Esses benefícios foram observados nas mulheres tanto com menopausa natural quanto cirúrgica, independentemente da presença ou não de outros fatores de risco. Além disso, o seguimento de 16 anos revelou que a associação do progestógeno não alterou os efeitos cardioprotetores obtidos com a terapia estrogênica isolada. Resultados similares foram obtidos em outros estudos.

Entretanto, os estudos observacionais estão sujeitos a grande número de vieses que, de forma espúria, aumentam os benefícios da reposição hormonal sobre os eventos cardiovasculares. Dentre eles, destacam-se o nível cultural e social elevado, a presença da osteoporose, a presença de hipertensão arterial, diabetes e doença cardiovascular e aderência ao tratamento.

O primeiro estudo randomizado, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a prevenção primária da DAC, foi o *Women's Health Initiative* (WHI). O estudo incluiu quatro braços, sendo dois de interesse cardiológico: o primeiro incluiu mulheres com útero intacto, entre 50 e 79 anos, usuárias da associação estrogênio conjugado equino, 0,625 mg/dia, com acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/dia (n = 8.506), e que foi comparado com um grupo placebo (n = 8.102). Sua duração, inicialmente planejada para 8,5 anos, foi interrompida após 5,2 anos, por ter sido constatado aumento no risco de câncer de mama (26%) nas usuárias de reposição hormonal, além de elevação no risco de DAC (29%), acidente vascular cerebral (41%) e tromboembolismo venoso (111%). Entretanto, o risco absoluto individual foi baixo. Se forem tratadas 10 mil mulheres com esse regime hormonal por um ano, ocorrerá aumento de sete casos de eventos coronários, oito de acidente vascular



cerebral, 18 de fenômenos tromboembólicos venosos e oito casos de câncer de mama. Em contrapartida, previnem-se seis casos de câncer de cólon e cinco de fratura de quadril.

O outro braço, constituído somente por usuárias de estrogênios isolados, também foi interrompido precocemente, com 6,8 anos de seguimento, pelo aumento do risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A média de idade dessas pacientes era elevada (63 anos, em média), muitas com fatores de risco para DAC e 20% das pacientes com mais de 70 anos de idade. Todavia, uma reanálise em mulheres com menos de 60 anos de idade demonstrou claros benefícios cardiovasculares da TRH.

Em relação à prevenção secundária, todos os estudos observacionais mostraram expressiva redução nas taxas de mortalidade cardiovascular. Entretanto, em 1998, Hulley e col. revelaram que a terapia de reposição hormonal com estrogênio equino conjugado (0,625 mg/dia) e acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) em mulheres com DAC estabelecida, com média etária de 66,7 anos, após acompanhamento médio de 4,1 anos, não reduziu o risco cardiovascular, sugerindo aumento da ocorrência de eventos coronários agudos durante o primeiro ano de terapia hormonal, com tendência à redução a partir do segundo ano de tratamento. Além disso, o grupo usuário de reposição hormonal apresentou maior incidência de tromboembolismo venoso no primeiro ano, sem, no entanto, apresentar diferenças no número de eventos tromboembólicos.

Ao avaliar-se a tendência observada no estudo anterior, denominado HERS, no que tange à redução do risco de eventos coronários em fases mais tardias de tratamento, analisaram-se 2.321 mulheres, de forma não cega, e o seguimento, por um período de 2,7 anos (HERS II). Ao final do estudo, não se constatou qualquer diferença nos objetivos primários (morte coronária e infarto do miocárdio não fatal) e nos secundários (necessidade de revascularização miocárdica, angioplastia coronária, hospitalização por angina instável e AVC).

Assim, a TRH não está recomendada com a finalidade exclusiva de reduzir o risco de DCV em mulheres no período de transição menopáusicas ou de pós-menopausa.

Quanto às estatinas, são fármacos que inibem de forma competitiva e parcial a enzima HMG-CoA redutase, reduzindo a produção intracelular do colesterol. Essa redução, nas células hepáticas, promove, por mecanismos compensatórios, incremento da produção de receptores de LDL (B-E), responsáveis pela interiorização das IDLs e das LDLs, com consequente aumento da extração dessas partículas da circulação. Essa elevação do catabolismo é responsável pela redução das concentrações séricas do LDL-c e do colesterol total.

As estatinas propiciam redução das concentrações séricas dos triglicérides, provavelmente por mecanismos que diminuem a secreção hepática da apoproteína B-100 e, conseqüentemente, da VLDL. Além disso, as estatinas podem aumentar de forma discreta as concentrações séricas do HDL-colesterol; entretanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão esclarecidos.

Quanto às estatinas, até o momento, nenhum estudo foi realizado exclusivamente em mulheres. Os dados disponíveis são da análise de subgrupos participantes do sexo feminino em megaestudos. Assim, a análise dos subgrupos de mulheres nos estudos de prevenção primária (AFCAPS/TexCAPS) e secundária (4S), o CARE e o LIPID, mostrou benefícios da redução lipídica sobre a morbidade e a mortalidade cardiovascular, até mesmo mais precocemente do que o observado entre os homens. Nos resultados do estudo HPS, no qual foram avaliadas mais de 5 mil mulheres de alto risco cardiovascular que receberam a sinvastatina, ocorreu nítida redução de eventos, mesmo naquelas que apresentavam concentrações séricas de LDL-colesterol consideradas atualmente dentro dos padrões da normalidade. Com base nos dados de que dispomos na atualidade, apesar das evidências dos estudos observacionais, não foi demonstrado em estudos randomizados e prospectivos que a TRH seja capaz de reduzir os eventos cardiovasculares na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica, não sendo, portanto, recomendada a sua utilização com tal finalidade.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda, na prevenção e no tratamento da osteoporose, terapias alternativas, tais como a utilização dos receptores seletivos de estrogênio (raloxife-

no) ou compostos bifosfonatos (alendronato ou risedronato). Quanto aos sintomas vasomotores, recomenda como alternativa a terapia não hormonal. Mulheres assintomáticas devem suspender a TRH e, naquelas que a necessitam, as doses devem ser as mínimas efetivas para o controle dos sintomas. Mulheres que necessitam de TRH por longo período devem ser orientadas quanto aos riscos e benefícios, avaliar alternativas de tratamento e reavaliar a necessidade de TRH periodicamente e sempre utilizando as doses mínimas possíveis.

De modo contrário, os estudos com as estatinas demonstram benefícios inquestionáveis na redução da morbimortalidade após a menopausa, sendo os medicamentos de escolha no controle e no tratamento das dislipidemias nesse grupo. Ressalta-se a importância, na prevenção da doença cardiovascular na mulher após a menopausa, do controle efetivo dos fatores de risco cardiovasculares, entre os quais o controle adequado da hipertensão arterial, o estímulo à atividade física regular e o abandono do fumo.

Referências

- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1978;89:157-61.
- Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J.* 1997;134:764-71.
- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111:383-90.
- Stevenson J, Crook D, Godsland. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis.* 1993;98:83-90.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 352:1196-204.
- Walsh BW, Sacks FM. Effects of low dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism. *J Clin Invest.* 1993;91:2126-32.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of oestrogen in women: results from the Lipid Research Clinic Program Follow-up Study. *Circulation.* 1987; 75:1102-9.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA.* 2002;288:321-33.
- Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease: Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1990;150:2557-62.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:49-57.
- Illingworth DR, Stein EA, Knopp RH, et al. A randomized multicenter trial comparing the efficacy of simvastatin and fluvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 1996;1:101-6.
- Downs JR, Clearfield DO, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998;279(20):1613-22.
- Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 1996;335:1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Méd.* 1998; 339:1349-57.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
- I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1 supl.1):1-23.

Um sono restaurador

Sonia Servilheira

Jornalista

Aos poucos, os movimentos vão ficando mais lentos, nós bocejamos e nosso corpo começa a dar sinais de cansaço. O sono toma conta de nossa consciência e o organismo dá início ao esperado repouso. Mas será que, enquanto dormimos, estamos mesmo descansando totalmente e reduzindo sobremaneira nossas atividades?

Para compreender o que se passa com o organismo, é necessário, primeiro, saber o que é o sono e compreender sua importância em nossa vida e em nossa saúde. A ciência chama de sono o estado ordinário de consciência no qual ocorre a suspensão temporária voluntária da atividade perceptivo-sensorial e motora. Esse processo, no entanto, não é simples. Pelo contrário, envolve inúmeros mecanismos fisiológicos e comportamentais de várias regiões do sistema nervoso central.

Há duas etapas diferentes no sono: a sincronizada, ou NREM, e a dessincronizada, ou REM (do inglês *rapid eyes movement*). Em uma pessoa normal, essas duas fases se alternam, durante o período de sono, em intervalos de 70 a 110 minutos, perfazendo entre quatro e seis ciclos por noite.

A cada noite maldormida, nosso organismo dá claros sinais de desgaste no dia seguinte, o que provoca olheiras, mal-estar, sonolência, rosto abatido e, especialmente, déficit de concentração.

São inúmeras as funções atribuídas ao sono, além da simples recuperação de um possível déficit orgânico de energia estabelecido durante a vigília. A ciência já constatou que o sono REM, sobretudo, é responsável pela manutenção da homeostase, fazendo com que todas as funções de nosso corpo se mantenham equilibradas.

Além disso, já caiu por terra a velha história de que é preciso “dormir para esquecer”. Quem dorme bem está contribuindo com a consolidação da memória e com o bom desempenho intelectual. A qualidade do sono tem influência direta em nossas funções intelectuais e artísticas e nos dá força para nos mantermos bem durante o período de atividade desde que possamos armazenar, enquanto dormimos, as experiências e o conhecimento adquiridos durante o dia.



Embora ainda se trate de um processo repleto de detalhes e incógnitas, os neurocientistas, aos poucos, estão conseguindo decifrar a origem desse efeito do sono, além de descobrir as horas do dia em que nos tornamos mais predispostos ao aprendizado conforme o bom aproveitamento da noite anterior.

Está claro para os cientistas, também, que é durante o sono que selecionamos e armazenamos todas as informações absorvidas durante o dia, sejam elas visuais, táteis, auditivas ou de qualquer outro gênero.

O sono REM ocupa cerca de 20% a 25% do tempo total de sono dos adultos. Nos recém-nascidos, esse percentual atinge 50%. Uma hipótese é de que isso ocorre porque, no recém-nascido, o cérebro está em processo de amadurecimento e crescimento muito mais rápido do que no adulto. O período maior de sono REM serviria, assim, para organizar esse processo de aprendizado.

Além disso, nosso cérebro se vale das diferentes etapas do sono para armazenar determinados tipos de informação. Os sons musicais, por exemplo, são memorizados logo no início do período de sono. Já o pensamento lógico e matemático é registrado no final dos ciclos, na fase REM. Para os cientistas que há anos pesquisam o assunto, essas recentes descobertas podem, finalmente, explicar como o conhecimento é armazenado na mente humana.

Pesquisadores alemães observaram o sono de 60 pessoas todas as noites, ao longo de um ano, através de ressonâncias magnéticas. Isso permitiu a visualização clara da forma como as informações obtidas durante o dia são consolidadas enquanto dormimos. Foi possível traçar uma rota que descreveu o caminho que o conhecimento percorre desde sua absorção, em estado de alerta, até a memorização durante o sono. Os estudiosos também descobriram que a gravação das lembranças se dá através de um processo químico, sem o qual os fatos do dia seriam apagados. E é justamente na fase REM do sono que tal processo tem lugar. Essa etapa é marcada pela redução da atividade, no cérebro, da acetilcolina, responsável pela retenção do conhecimento no hipocampo, a área cerebral em que os dados permanecem temporariamente, apagando-se se não forem coletados a tempo, para se transformar em memória no neocórtex.

Enquanto a acetilcolina está inerte, os neurônios formam uma rede que transmite as informações da região temporária para a

duradoura. Por essa razão, cada vez mais se reforça a teoria de que dormir é um excelente remédio para a falta de memória.

O repouso tem o poder de melhorar muito o desempenho das pessoas, e uma noite maldormida provoca sérios danos à memória e à capacidade intelectual e de concentração. Entretanto, basta um bom período de descanso para que as forças sejam restauradas. Uma pesquisa feita na Universidade Harvard, nos Estados Unidos, monitorou voluntários por seis meses e detectou que, após 8 horas seguidas de sono, eles lembravam, em média, 44% mais informações obtidas no dia anterior do que as pessoas privadas de sono.

Constatou-se também que, quando o cérebro se encontra em estado de repouso noturno, ocorre um processo de seleção de informações e apenas uma parte delas é fixada, enquanto a outra se apaga de nossa memória. O critério de escolha das lembranças, de acordo com a neurociência, se vincula à carga emotiva que elas trazem. Quando estamos sob emoções fortes, as informações têm mais chance de ganhar um lugar definitivo em nosso cérebro. Essa é a razão pela qual lembramos em detalhes tanto os momentos mais felizes quanto os mais desagradáveis de nossa vida.

A fixação das lembranças no neocórtex está diretamente ligada às emoções. Porém, quando excessivas, elas também são capazes de apagar momentos aterrorizantes, como os de um acidente. Os cientistas acreditam que essa seleção feita durante o sono é essencial para que o cérebro se mantenha saudável.

Em 1937, o fisiologista Alfred Loomis, da Universidade Princeton, amparava-se nos eletroencefalogramas para descrever a intensa atividade elétrica noturna do cérebro de seus pacientes. Mais tarde, através de suas pesquisas, foi possível distinguir as cinco etapas do sono conhecidas pela ciência e sua relação com o aprendizado e a fixação da memória.

As fases 1 e 2 do sono, que são as mais leves, destinam-se ao armazenamento da memória motora. Nessa etapa, são gravadas as informações sobre a forma de tocar um instrumento ou de praticar um esporte, por exemplo. Já a memória espacial, responsável por nossa localização no espaço, é fixada nas etapas 3 e 4. E, na fase REM, o cérebro se incumbem de gravar a memória intelectual fixando novas informações e o que aprendemos em sala de aula.

Mas o que aconteceria se não dormíssemos? Um estudo feito pela Universidade de Chicago com 11 pessoas entre 18 e 27 anos de idade fez com que elas ficassem impedidas de dormir mais do que 4 horas durante seis dias. O resultado foi devastador. No final desse período, o funcionamento do organismo delas comparava-se ao de pessoas de 60 anos de idade. Os níveis de insulina eram semelhantes aos dos portadores de diabetes.

Ratos usados como cobaias não aguentaram mais de dez dias sem dormir, morrendo por infecção generalizada.

Obesidade e depressão, além de outros problemas sérios de saúde, podem ocorrer naqueles que se veem privados do sono por longos períodos. Noites maldormidas também ocasionam hipertensão em adolescentes, doença que, anteriormente, se acreditava ser típica de adultos insones.

Pessoas que dormem menos de 7 horas por noite também estão mais propensas a resfriados e problemas respiratórios do que os indivíduos que dormem 8 horas ou mais.

Testes de atenção efetuados com pessoas que não dormiam havia 19 horas comprovaram que elas cometeram mais erros do que indivíduos com 0,8 g de álcool no sangue – o equivalente a três doses de uísque. Isso atesta o fato de que nos sentimos quase embriagados quando passamos muito tempo sem dormir.

No curto prazo, nosso organismo apresenta cansaço e sonolência, irritabilidade, alterações repentinas de humor, perda de memória recente e comprometimento do raciocínio, o que dificulta a criatividade e a capacidade de planejar. Mas, no longo prazo, a falta de sono pode comprometer o vigor físico, causando envelhecimento precoce, diminuição do tônus muscular e tendência a desenvolver doenças cardiovasculares e gastrointestinais, além de perda crônica da memória.

Relógio cerebral

Baseados nos resultados obtidos, os cientistas também desenvolveram um relógio que marca as fases diárias mais propícias para a aquisição de novos conhecimentos. Para quem dorme 8 horas diárias (das 22 às 6, por exemplo), não é aconselhável estudar nas duas primeiras horas da manhã, isso porque os bilhões

de neurônios que estavam inertes precisam de no mínimo 2 horas para voltar à ativa. Os períodos mais indicados para a absorção de novos conhecimentos situam-se entre as 8 e as 12 horas e entre as 14 e as 18 horas, quando o corpo libera hormônios que estimulam a atividade dos neurônios. Além disso, estudos também demonstraram atividade cerebral positiva 12 horas após o despertar, quando há a produção de uma proteína que estimula a conexão dos neurônios. É o momento ideal para uma revisão do aprendizado, visto que ocorre uma espécie de *replay* das informações aprendidas ao longo do dia.

Os cientistas concluíram, ainda, que as pessoas que dormem 8 horas por dia contam com 11 horas diárias para a aquisição de novos conhecimentos, o que representa 20% mais que o tempo disponível para aqueles que dormem apenas 5 horas diárias. Isso sem mencionar o fato de que essas pessoas não terão a capacidade plena de armazenamento de informações no cérebro durante a noite, o que prejudica a memória e o descanso.

Gênios adormecidos

Muitas personalidades famosas já haviam feito relatos sobre a importância de uma boa noite de sono no processo criativo e de aprendizado. Em busca do sono perfeito, por exemplo, Leonardo da Vinci acreditava que, trocando uma noite completa de sono por 15 minutos de cochilo a cada 2 horas, estaria apto a ter as melhores ideias, como a concepção do princípio do voo do helicóptero.

Thomas Edison não passava mais que 3 horas na cama e achava que a noite perfeita deveria fornecer o máximo de energia para o dia seguinte sem que, para isso, se consumisse tempo excessivo.

Albert Einstein, pelo contrário, dormia 10 horas por noite e a cada ideia nova se permitia uma hora extra na cama, estabelecendo sua rotina ideal para fornecer combustível à mente.

A solução dos problemas

Para muitos, o ato de dormir é sinônimo de preocupação. Basta escurecer para que o fantasma do sono se manifeste. Segundo uma

pesquisa realizada recentemente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 40% da população mundial apresenta algum dos mais de 80 distúrbios e síndromes do sono listados na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS). Esses dados são ainda mais alarmantes no Brasil. Um levantamento realizado pela Sociedade Brasileira do Sono com aproximadamente 43.000 pessoas nas principais capitais do país mostra que 53,9% delas sofrem de algum tipo de insônia e 43% permanecem cansadas no decorrer do dia.

Muitos médicos aconselham boas horas de repouso para solucionar problemas de concentração e aprendizado. Dez horas seguidas de sono são capazes de reduzir em 40% a chance de uma criança apresentar dificuldade de concentração.

Já as questões que envolvem raciocínio lógico são mais difíceis de resolver para as pessoas que passam, por exemplo, 18 horas seguidas sem dormir. Nesse caso, o melhor a fazer é uma pausa para o descanso necessário, retomando-se os estudos depois.

Algumas dicas básicas podem contribuir muito para um bom desempenho no dia seguinte. É ideal manter um horário regular para dormir e despertar, e devemos ir para a cama somente na hora em que sentirmos sono. O ambiente do quarto deve ser saudável e arejado. Bebidas alcoólicas ou com cafeína podem provocar excitação e não devem ser consumidas pouco antes do horário de dormir. Além disso, o jantar deve ser moderado e servido na hora adequada. Prefira atividades relaxantes após o jantar e, principalmente, nunca leve problemas para a cama.

Você sabia que...

- 24% dos homens e 18% das mulheres de meia-idade roncam? Acima dos 60 anos de idade, esses percentuais sobem para 60% e 40% respectivamente.
- As pressões e o estresse da vida moderna têm feito com que as pessoas durmam cada vez menos?
- Durante o sonho, há pessoas que apresentam um distúrbio comportamental que se caracteriza pela falta de atonia muscular? Quem tem esse problema se movimenta e “vive” o sonho, podendo até se machucar durante a noite.
- De acordo com uma pesquisa feita pelo departamento de psicobiologia da UNIFESP, 77,6% dos adultos sonham em cores, enquanto 22,4% sonham em preto-e-branco?
- A expressão “cair nos braços de Morfeu” significa “adormecer” e surgiu de um pequeno equívoco mitológico? Morfeu era o deus dos sonhos em que apareciam formas humanas; o deus do sono era

seu pai, Hipnos, que dormia eternamente no fundo de uma caverna silenciosa, cercado de canteiros de papoula, a flor de onde se extrai o ópio. A expressão foi consagrada quando o farmacêutico alemão F.W. Setürmer isolou, em 1803, o alcaloide ativo do ópio e o chamou de *morphium*, numa alusão a Morfeu. Esse nome foi em seguida mudado para “morfina”, recebendo a terminação padrão de outros alcaloides, como a estricnina, a cafeína, a atropina e a cocaína.

- Quem nasceu cego não tem sonhos visuais e sonha exclusivamente com outras sensações, como sons, cheiros ou deslocamento do corpo? Nos sonhos de quem não é cego, os componentes visuais correspondem a mais de 80% do conteúdo. Quem fica cego ao longo da vida continua sonhando com aspectos visuais, pois as imagens já vistas permanecem armazenadas na memória. Assim, uma pessoa que fica cega quando ainda é bebê tem sonhos com poucos elementos visuais (sonha com a própria imagem, com a imagem do local em que viveu, como o berço e o quarto, e com os pais, por exemplo.)

rosucor[®]

rosuvastatina cálcica

ROSUvastatina do CORação.

Metas de LDL-C alcançadas por 82% a 89% dos pacientes tratados com rosuvastatina em até 6 semanas.¹

**MENOR
PREÇO
DO MERCADO²**

Rosuvastatina com a
qualidade da marca Torrent.



R\$ 37,22*

R\$ 65,20*

R\$ 66,99*

R\$ 117,37*

PMG 18%

30 e 60 comprimidos
SULCADOS
na apresentação 10 mg

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula - **Interação Medicamentosa:** antagonistas da vitamina K

ROSUCOR® (rosuvastatina cálcica). Registro MS nº 1.0525.0043. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. 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 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. (Ago 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Refs.: 1. Jones PH, et al; STELLAR Study Group. "Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses" (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 93(2):152-160. 2. Revista ABC Farma, Agosto 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