

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 7 - nº3

ISSN 2238-1341

Atualização

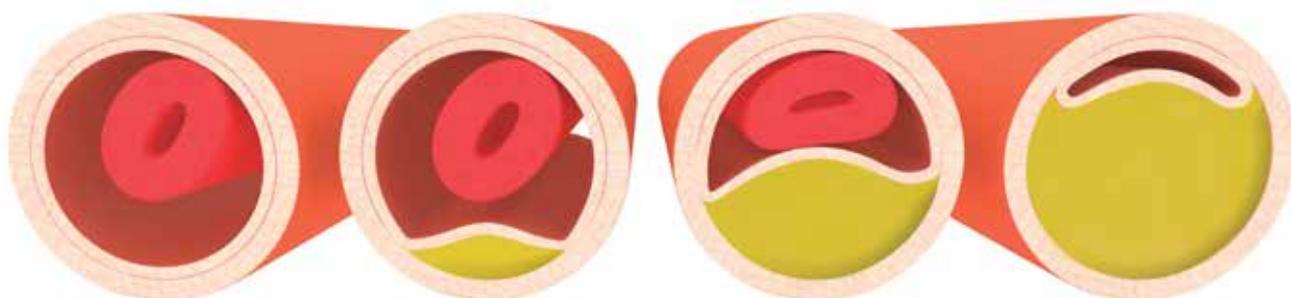
Lipoproteína(a)

Em debate

Diabetes e risco cardiovascular

Destaque

A terapia comportamental cognitiva no tratamento da obesidade



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:



Indapen[®] SR

indapamida

**Potência e proteção cardiovascular
no tratamento da hipertensão** ^{1,2,3,4}

**A Indapamida é mais potente
do que a HCTZ em doses
habituais (reduz a PAS até
54% mais do que a HCTZ)¹**

Proteção para o paciente Hipertenso e Diabético:

- **Redução da microalbuminúria²**
- **Neutralidade para o perfil glicídico e lipídico^{3,4}**



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação Medicamentosa: antiarrítmicos de Classe I.

INDAPEN[®] SR (indapamida). Registro MS nº 1.0525.0017. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação: cada comprimido contém 1,5mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. Indicações: hipertensão arterial essencial. Contraindicações: hipersensibilidade às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. É contraindicado para crianças. Precauções e advertências: contém lactose. Em caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos, portadores de insuficiência cardíaca e portadores de QT prolongado. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória e hiponatremia. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência do ocorrer crises de gota pode aumentar. Se reações de fotossensibilidade ocorrerem, é recomendável suspender o tratamento. Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode estar diminuída se houver queda da pressão arterial. Pode dar reação positiva em exame antidoping. Gravidez e Lactação: a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. Interações medicamentosas: lítio e medicamentos antiarrítmicos e causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina), alguns antipsicóticos, inibidores da ECA, AINEs e salicilatos, diuréticos hipercalémiantes, metformina, contraste iodado, antidepressivos tricíclicos, sais de cálcio, ciclosporina e tacrolimus, anfotericina B (via IV), glicose e mineralocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. Reações adversas: as mais comuns são: afecções cutâneas de hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. Alterações cardíacas e encefalopatia hepática podem ocorrer. Posologia: 1 comprimido ao dia, preferencialmente de manhã. O aumento da dose não aumenta seu efeito anti-hipertensivo, mas aumenta a ação diurética. É eficaz apenas quando a função renal é normal ou minimamente aumentada. Em idosos monitorar função renal e eletrólitos, ajustar a dose se necessário. (Mai 15). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Referências: 1- Roush GC, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65:1041-1046. 2- Marre M et al. "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study". J Hypertens 2004; 22: 1613-1622 3-Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, He CT, Yang TC, Lian WC. "Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes". Am J Hypertens 2003 Aug;16(8):623-8. 4- Ambrosini E et al. "Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. European study group". J Hypertens 1998; 16(11): 1677-84.



Atualização

4



Dra. Ana Paula Chacra
Lipoproteína(a)

Em debate

10



Dr. José Francisco Kerr Saraiva
Diabetes e risco cardiovascular

Destaque

13



Cristina Rebello Polizini Faludi
A terapia comportamental cognitiva
no tratamento da obesidade

EDITORIAL

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

Agradecemos o apoio do Laboratório Torrent para a realização desta edição. Esperamos abrir um novo canal de comunicação com nossos colegas, proporcionando agradáveis momentos de leitura. A revista está aberta a todos que quiserem enviar artigos e sugestões.

Boa leitura!

Diretoria do Departamento de Aterosclerose
da Sociedade Brasileira de Cardiologia

DIRETORIA

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**

Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

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.

Lipoproteína(a)



Dra. Ana Paula Chacra

Médica da Unidade Clínica de Dislipidemia do Instituto do Coração do HC-FMUSP
Diretora do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

A lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma subclasse de lipoproteínas também chamada pré-beta lipoproteína submersa, lipoproteína pré-beta 1, LDL-a-1, ou lipoproteína atípica. Foi descrita pela primeira vez por Kare Berg em 1963¹ e o gene da apolipoproteína(a) humana foi clonado em 1987².

Estrutura e fisiopatologia

A Lp(a) é considerada um tipo de lipoproteína de baixa densidade, que possui uma glicoproteína grande, a apolipoproteína(a) [apo(a)], a qual, por meio de pontes dissulfeto, se liga à apolipoproteína B da partícula de LDL³. A cadeia da apo(a) contém cinco domínios ricos em cisteína conhecidos como “kringles”²(Figura 1).

A apo(a) é expressa pelos hepatócitos e a união da apo(a) com as partículas de LDL ocorre na superfície dos mesmos. A meia-vida da Lp(a) na circulação é de 3 a 4 dias⁴. Os mecanismos e os locais de catabolismo são em grande parte desconhecidos^{5,6},entretanto, o rim foi identificado como fundamental na depuração de Lp(a) do plasma⁷.

As concentrações de Lp(a) são determinadas pelo gene da apo (a), localizado no cromossoma 6q26-27. Um percentual significativo (30 a 60%) de variação dos níveis de Lp(a) na população⁸ provem de um polimorfismo do gene da apo (a), localizado no p 9a0 no *kringle* tipo IV, domínio 2, responsável pelo tamanho da LP(a), originando as “isoformas da apo(a)”⁹. Existe correlação inversa entre o tamanho das isoformas da

apo(a) e as concentrações de LP(a)¹⁰⁻¹³. Isto é, quanto maior a isoforma, mais apo(a) precursora se acumula intracelularmente no retículo endoplasmático^{14,15}.

As concentrações de Lp(a) também variam de acordo com grupos raciais, sendo mais elevadas nas populações negras e indígena da Ásia e Ásia oriental¹³. De acordo com o *Framingham Heart Study*, o percentil 90 da Lp(a) equivale a 39 mg/dL em homens e 39,5 mg/dL em mulheres^{16,17}, sendo que negros têm valores mais aumentados quando comparados a brancos¹⁸.

As funções fisiológicas da Lp(a) ainda são desconhecidas, mas parecem estar envolvidas com o sistema de coagulação, pois a estrutura de Lp(a) é semelhante ao plasminogênio. Dessa forma, a Lp(a) diminui a formação da plasmina e da atividade do PA (plasminogênio tecidual ativado), aumenta a agregação plaquetária, altera a arquitetura do coágulo e diminui a expressão celular do PAI-1 (inibidor -1 do ativador do plasminogênio)^{19,20}. Outras funções pró-aterogênicas incluem aumento da permeabilidade endotelial e da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, aumento da formação de células espumosas, aumento da calcificação da lesão endotelial e da migração das células musculares lisas para o endotélio.²¹⁻²³ (Figuras 2 e 3).

Risco cardiovascular

A associação entre níveis elevados de Lp(a) e doença cardiovascular (CVD), em particular a doença arterial coronária (DAC), foi inicialmente sugerida por coorte transversal relativamente pequena e por estudos epidemiológicos retrospectivos^{16,17,24,25}. A maior análise prospectiva (2047 pacientes e 3921 controles) que avaliou a associação entre Lp(a) e DCV mostrou risco elevado nos terçis superiores comparados aos inferiores²⁶.

Metanálise de 2009 baseada em registros individuais de mais de 120.000 participantes demonstrou que o aumento de Lp(a) em 3,5 vezes aumenta em 13% o risco cardiovascular, não sendo observado o mesmo risco em relação ao AVCI²⁷.

A associação entre os níveis de Lp(a) e o risco para DCV sugere que Lp(a) é um fator de risco independente. Essa confirmação vem de estudos de associação de genes⁹.

Estudos em populações especiais também mostraram a associação entre Lp(a) e o risco cardiovascular. Em estudo com 220 indivíduos portadores de estenose aórtica moderada a grave, foi observado que níveis elevados de Lp(a) e fosfolípides oxidados estão associados à maior progressão da doença valvar e necessidade de

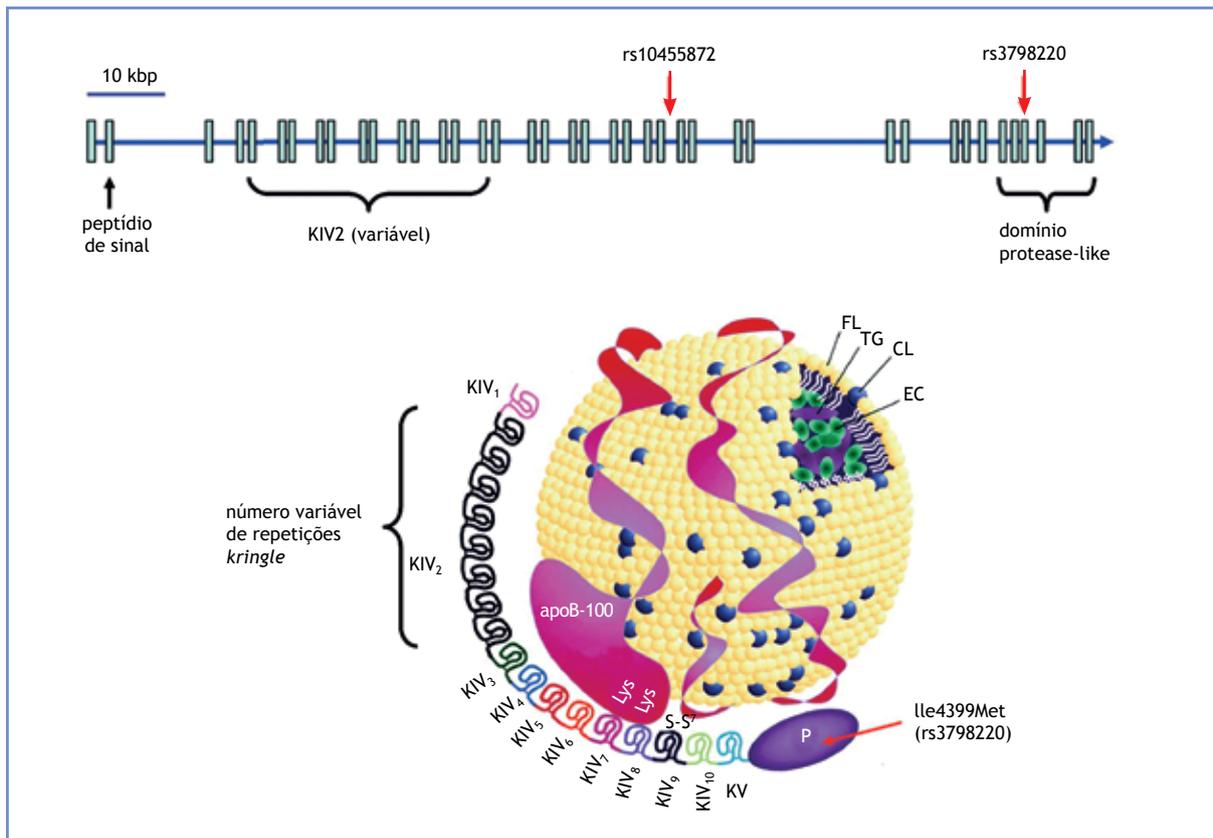


Figura 1 - Estrutura Lp(a).
FL-fosfolípide, TG-triglicérides, CL-colesterol livre, EC-ester de colesterol

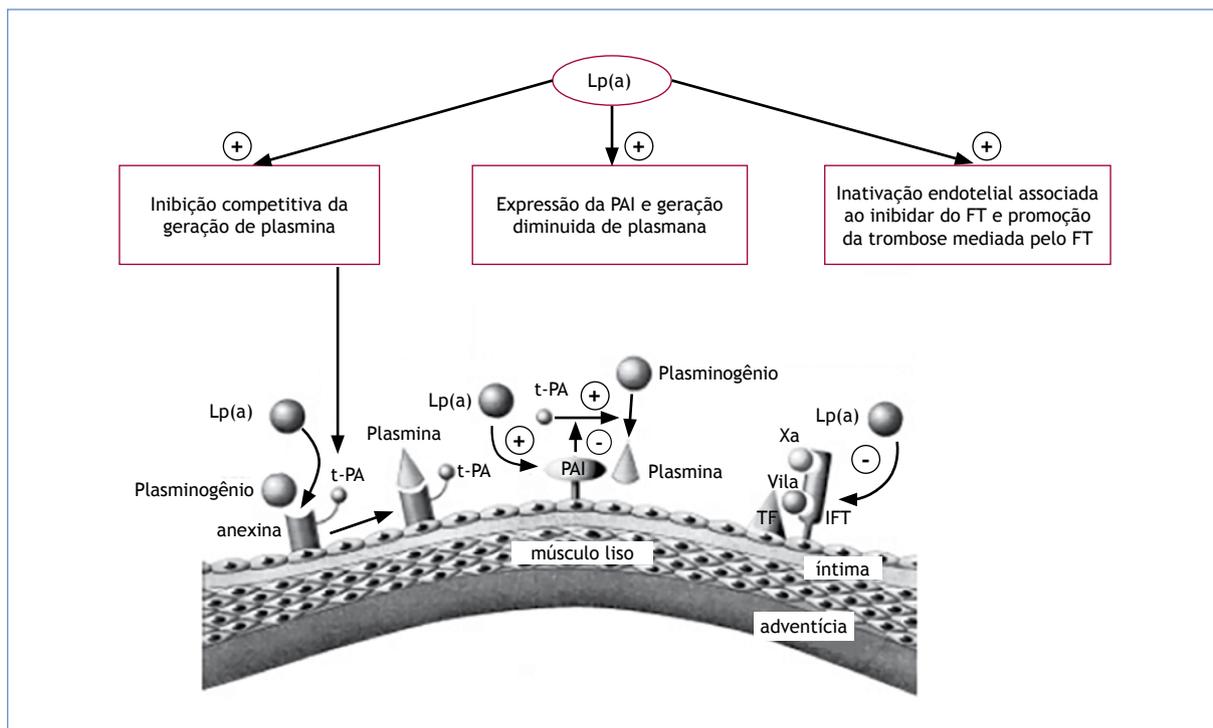


Figura 3 - Mecanismos trombóticos mediados pela Lp(a). A Lp(a) interage com os sistemas fibrinolíticos e de coagulação, potencializando a trombose mediada pelo fator tecidual e inibindo a lise de coágulos.

PAI-inibidor do plasminogênio ativado, tPA-plasminogênio tecidual ativado, IFT-inibidor do fator tecidual, TF-fator tecidual

de Lp(a), com exceção do genfibrozil, que pode diminuir em 20%³³⁻³⁶.

- Ácido nicotínico (2 a 4g/dia) é a terapia mais efetiva disponível atualmente para a diminuição da Lp(a), com reduções de 35%³⁷. Além disso, reduz o LDL-c, e triglicérides e aumenta os níveis de HDL-c.
- Em metanálise incluindo 6566 pacientes de 12 estudos randomizados, comparando os inibidores de PCSK9 com placebo, houve redução de 26% da Lp(a)³⁸. Ainda não está estabelecido o impacto da redução da Lp(a) sobre o risco cardiovascular.
- Terapia antisense-Em um ensaio fase 1 de um medicamento antisense de segunda geração (ISIS-apo(a) Rx), concebida para reduzir a síntese da Lp(a), 47 voluntários com concentrações de Lp(a) iguais ou maiores que 100 mg/l foram divididos aleatoriamente para o tratamento com diferentes doses do medicamento ou placebo, em diferentes horários³⁹. As injeções múltiplas do fármaco resultaram em reduções percentuais dose dependente das concentrações de Lp(a) de 40 a 80%, comparadas ao placebo. A terapia com mipomersen, um oligonucleotídeo antisense para apolipoproteína B100, foi avaliada em um estudo fase III, que incluiu 382 indivíduos em uso prévio de terapia hipolipemiante máxima tolerada. Houve

redução significativa da Lp(a) no grupo de tratamento após 28 semanas de estudo⁴⁰.

- Aférese- Além de relatos de caso, existem poucas publicações com pacientes com Lp(a) elevada tratados com aférese de lipoproteínas, que reduz temporariamente seus valores por volta de 80%⁴¹⁻⁴³. Em um estudo prospectivo observacional que incluiu 170 pacientes com Lp(a) média de 105mg/dL recebendo terapia hipolipemiante máxima tolerada, a aférese de lipoproteínas reduziu a taxa anual de eventos coronários maiores de 0,41 para 0,09, comparando os pacientes pré e pós tratamento⁴¹. Paralelamente à redução da Lp(a), o LDL-c foi reduzido em 67,3±10,2% (p<0,0001).

Conclusão

A Lp(a) é um fator de risco independente para a doença cardiovascular, em especial a doença arterial coronária. Até o momento, não existem estudos que testaram adequadamente a hipótese de que a redução da Lp(a) diminui a incidência de eventos cardiovasculares primários ou recorrentes. Portanto, o rastreamento generalizado da Lp(a) não é indicado e o seu tratamento deve ser considerado apenas em circunstâncias específicas, quando o médico acredita que os possíveis benefícios de uma terapia mais agressiva para a redução do LDL-c superem os riscos potenciais.

Referências

- Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-82.
- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330(6144):132-7.
- Steyrer E, Durovic S, Frank S, Giessauf W, Burger A, Dieplinger H, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2330-40.
- Rader DJ, Cain W, Zech LA, Usher D, Brewer HB, Jr. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein (a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest.* 1993;91(2):443-7.
- Knight BL, Perombelon YF, Soutar AK, Wade DP, Seed M. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis.* 1991;87(2-3):227-37.
- Rader DJ, Mann WA, Cain W, Kraft HG, Usher D, Zech LA, et al. The low density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(3):1403-8.
- Albers JJ, Koschinsky ML, Marcovina SM. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. *Kidney Int.* 2007;71(10):961-2.
- Thanassoulis G, O'Donnell CJ. Mendelian randomization: nature's randomized trial in the post-genome era. *JAMA.* 2009;301(22):2386-8.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301(22):2331-9.
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992;90(1):52-60.
- Bowden JF, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ. Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(10):1561-8.
- Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(6):713-9.
- Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(10):1214-26.
- Brunner C, Lobentanz EM, Petho-Schramm A, Ernst A, Kang C, Dieplinger H, et al. The number of identical kringle IV repeats in apolipoprotein(a) affects its processing and secretion by HepG2 cells. *J Biol Chem.* 1996;271(50):32403-10.
- Lobentanz EM, Krasznai K, Gruber A, Brunner C, Muller HJ, Sattler J, et al. Intracellular metabolism of human apolipoprotein(a) in stably transfected Hep G2 cells. *Biochemistry.* 1998;37(16):5417-25.
- Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(4):1688-95.
- Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA.* 1996;276(7):544-8.
- Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res.* 1996;37(12):2569-85.
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis.* 1990;10(2):240-5.
- Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, Furie B, Lawn RM, Furie BC. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat Med.* 1995;1(3):256-9.
- Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, Ihanus E, Economopoulou M, Isermann B, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. *FASEB J.* 2006;20(3):559-61.
- Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, et al. Lipoprotein[a] as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(6):826-33.
- Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest.* 1991;87(3):767-71.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000;102(10):1082-5.
- Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):851-60.
- Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):598-608.
- Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302(4):412-23.
- Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bosse Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1236-46.
- Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-53.

31. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1997;157(11):1170-6.
32. Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJ, Lindemans J, Bruschke AV. Modulation of lipoprotein(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1491-9.
33. Bimmerman Aea. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia. Lipoprotein(a) reduction wuthsustained-release bezafibrate. *Curr Ther Res.* 1991;49.
34. Maggi FM, Biasi GM, Catapano AL. Reduction of Lp(a) plasma levels by bezafibrate. *Atherosclerosis.* 1993;100(1):127-8.
35. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C, et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res.* 1996;37(6):1298-308.
36. Borresen AL, Berg K, Dahlen G, Gillnas T, Ericson C. The effect of Gemfibrozil on human serum apolipoproteins and on serum reserve cholesterol binding capacity (SRCBC). *Artery.* 1981;9(1):77-86.
37. Goldberg A, Alagona P, Jr., Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1100-5.
38. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40-51.
39. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015;386(10002):1472-83.
40. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(3):689-99.
41. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013;128(24):2567-76.
42. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(3):229-39.
43. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial.* 2007;11(1):2-8.

Diabetes e risco cardiovascular



Dr. José Francisco Kerr Saraiva

Professor Titular da Disciplina de Cardiologia,
Faculdade de Medicina Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Importante problema de saúde pública, o diabetes *mellitus* (DM), juntamente com a obesidade e a hipertensão arterial, encontra-se entre as doenças que têm dizimado o maior número de vidas no planeta. Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o diabetes *mellitus* está entre as quatro principais causas de morte no mundo. Sua incidência é progressiva, estimando-se que em 2040 haverá 642 milhões de indivíduos portadores de diabetes, levando, portanto, a um cenário de grave impacto social e econômico. Dados do IDF mostram que, em 2015, nas Américas Central e do Sul, 247.500 indivíduos morreram de complicações do diabetes, sendo que metade dessas mortes ocorreu no Brasil (Figura 1).

Observa-se que esse crescimento vem ocorrendo notadamente nos países de economia emergente como o Brasil, levando a uma condição elevada e precoce de morbimortalidade. Dados recém-publicados do estudo ELSA, realizado com mais de 15000 trabalhadores de serviços públicos universitários brasileiros, mostram números alarmantes não somente para sobrepeso e obesidade, mas também para o DM, cuja incidência

ultrapassou 20 %. Além disso, apontou-se 63,1% de excesso de peso, 61,5% de elevação dos valores de colesterol e 35,8% de elevação da pressão arterial (Figura 2). Esses dados revelam uma situação extremamente preocupante, uma vez que foram identificados em trabalhadores com vida ativa.

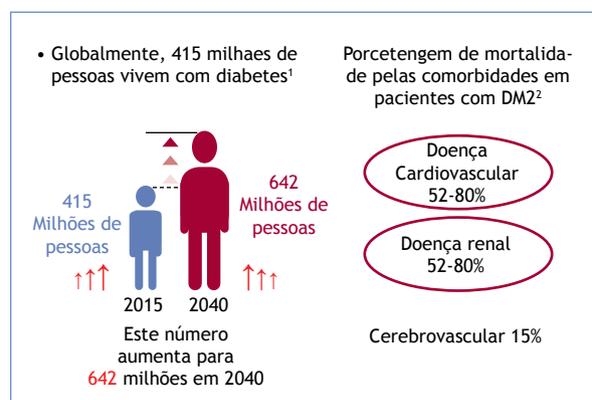


Figura 1. A doença cardiovascular é uma importante causa de mortalidade no paciente com DM2.

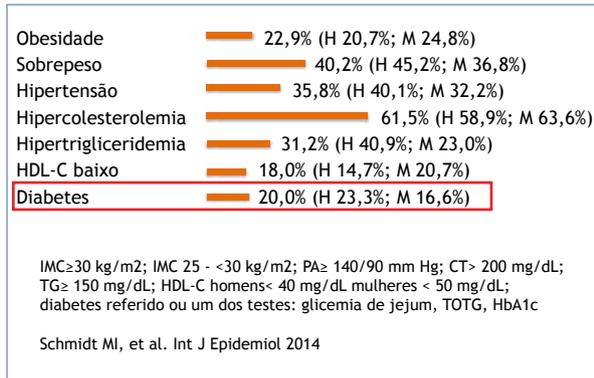


Figura 2. Fatores de Risco para a Doença Cardiovascular no Brasil (Estudo ELSA)

Atribui-se esse aumento exponencial de novos casos à crescente e desordenada urbanização e o consequente aumento de atividades sedentárias, aliados a mudanças nos hábitos e padrões culturais, como a maior ingestão de produtos com alto teor calórico, que resultaram no aumento do sobrepeso e da obesidade. Ressalta-se aqui a já estabelecida relação entre o excesso de peso e o desenvolvimento de intolerância à glicose e diabetes.

Dado clássico da literatura, há mais de um século é conhecida a relação que o diabetes guarda com a doença cardiovascular, de tal sorte que essa enfermidade é tida como uma condição que por si só classifica o indivíduo como portador de elevado risco de mortalidade cardiovascular. Tal equivalência apoia-se em evidências epidemiológicas que igualam indivíduos diabéticos a riscos semelhantes de eventos coronarianos isquêmicos.

Avanços na área da biologia molecular possibilitaram um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do diabetes e, por consequência, passou-se a ter uma maior compreensão dessa interface complexa e multifatorial. Entre os principais fatores que envolvem tal relação, destacam-se algumas peculiaridades relacionadas às placas ateroscleróticas, aos componentes lipídicos e à presença constante de marcadores inflamatórios da circulação, além das alterações diretas entre a hiperglicemia e o miocárdio. Como consequência, essa tríade leva à inflamação da luz vascular, ao aumento da agregação plaquetária, além do adelgaçamento da cápsula fibrosa, o que acaba por proporcionar maior risco de rupturas. Ressaltam-se, ainda, as características bioquímicas plasmáticas, incluindo o perfil anormal de lipoproteínas, o aumento de marcadores inflamatórios e alterações na função plaquetária e coagulação, que contribuem para o aumento do risco de eventos trombóticos. Tais características conferem a essa população um risco aumentado para futuros eventos cardiovasculares, confirmando os bem estabelecidos dados epidemiológicos que relacionam a doença arterial coronariana como a principal causa de mortalidade prematura na população diabética.

Em relação ao tempo de desenvolvimento da doença cardiovascular no diabetes, sabe-se que sua progressão obedece relação linear com a duração do diabetes. É importante lembrar que, desde os estágios iniciais da intolerância à glicose e consequente resistência à insulina, já se observam alterações vasculares, como a disfunção endotelial e o desenvolvimento dos estágios iniciais da aterosclerose. A atividade inflamatória, presente em todos os estágios da aterosclerose, também encontra-se associada ao sobrepeso, obesidade e resistência à insulina.

Outro problema de grande magnitude e relevância é o aumento das taxas de insuficiência cardíaca (IC) em diabéticos. Dados do estudo de Framingham apontam que homens diabéticos têm uma chance duas vezes maior de desenvolver IC, enquanto que mulheres têm uma taxa cinco vezes maior. Entretanto, em diabéticos jovens, essas taxas chegam a aumentar em até 4 vezes para os homens e em até 8 vezes para as mulheres. Já os registros US HMO apontam para uma taxa de desenvolvimento de IC em diabéticos de 3,3 % ao ano e, a cada elevação de 1% na HbA1c, verifica-se um aumento de 15% na frequência de IC, denunciando a gravidade da relação entre DM e IC. Vários transtornos metabólicos explicam a relação entre DM e taxas elevadas de IC quando comparados à população normal. Entre eles estão o estresse oxidativo, alterações na sinalização intracelular, disfunção endotelial, hipertrofia miocárdica e aumento na produção de colágeno decorrente do aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). Outros mecanismos, entretanto, devem ser levados em consideração, entre eles a doença arterial coronariana com suas alterações microvasculares isquêmicas, a hipertensão arterial frequente na maioria dos indivíduos diabéticos e o desenvolvimento de IC. Outro ponto importante é a relação entre o baixo controle glicêmico e o aumento do risco para IC nessa população.

Em relação às estratégias terapêuticas, é fundamental lembrar que mudanças do estilo de vida, como a prática regular de exercícios, redução de peso, dieta com baixo teor calórico e abandono do tabagismo representam ações fundamentais na prevenção das complicações e progressão do diabetes. Embora sejam medidas imprescindíveis, constituem grandes desafios na prática cotidiana, pois envolvem a transformação de padrões comportamentais e culturais arraigados, portanto, de abordagem complexa.

Em relação ao tratamento farmacológico, que deve sempre ser realizado em conjunto com as recomendações de mudança de estilo de vida, sabe-se da importância da abordagem dos múltiplos fatores de risco, entre os quais se destacam o controle glicêmico adequado, a redução do colesterol e o controle da hipertensão arterial. O estudo UKPDS demonstrou claramente que a redução do LDL-C é também alvo

primário para a redução do risco de doença arterial coronariana em pacientes com diabetes. Para cada aumento de 1 mmol/L de LDL-C, houve um aumento do risco de doença coronariana de 57%. Para cada incremento positivo de 0,1 mmol/L nos níveis de HDL-C, houve uma diminuição de 15% no risco. Para cada incremento de 10 mmHg em PAS, houve um aumento de risco de 15%, e para cada aumento de 1% em HbA1c, houve um aumento de 11% no risco cardiovascular. Esta análise suporta a hipótese de que níveis elevados de LDL-C são o mais potente determinante do risco de doença coronariana em pacientes com diabetes tipo 2. Dessa forma, indo além do controle glicêmico, o clínico deve concentrar esforços no controle dos múltiplos fatores de risco, entre eles, a redução do colesterol e o controle da hipertensão arterial, estratégia com clara demonstração de benefício na redução do risco cardiovascular (Figura 3). Deve ainda, ao buscar o controle adequado da glicemia, considerar aspectos relacionados à segurança cardiovascular dos medicamentos antidiabéticos. Tal atitude constitui-se em um desafio na prática clínica, particularmente naqueles indivíduos com doença cardiovascular preexistente, nos quais a hipoglicemia ocupa papel de destaque por sua relação com eventos cardiovasculares.

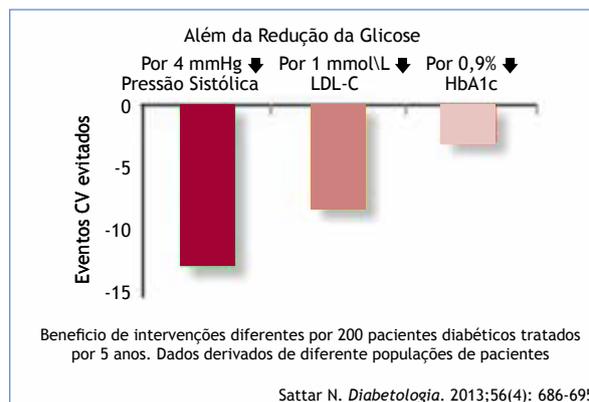


Figura 3. Redução do risco cardiovascular

Em conclusão, o diabetes mellitus (DM) representa hoje uma grave ameaça à população, não somente por suas proporções epidêmicas, mas também pelas complicações vasculares, tendo como principal causa de morte a doença coronariana. A atenção interdisciplinar na mudança de estilo de vida, aliada à escolha de fármacos antidiabéticos seguros com baixo risco de hipoglicemia, bem como o desenvolvimento de medicamentos que possam aliar eficácia a um perfil adequado de segurança cardiovascular, vem sendo o foco não somente de cientistas, mas também das agências regulatórias.

Referências recomendadas

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed March 2016);
2. Nwaneri C et al. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2013;13:192
3. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): International Journal of Epidemiology. Acesso em: 15/8/2016. Disponível em: <http://www.dmsjournal.com/content/pdf/1758-5996-6-123.pdf>
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664–724.
5. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013; 56(4):686-95
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*.1998; 339:229-34.
8. Dagenais GR, St-Pierre A, Gilbert P, Lamarche B, Després JP, Bernard PM, Bogaty P. Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *CMAJ*. 2009; 180:40-7.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53.

A terapia comportamental cognitiva no tratamento da obesidade



Cristina Rebello Polizini Faludi
Psicóloga Clínica

Introdução

Podemos notar que o incremento da tecnologia a partir da década de 1970, na segunda metade do século XX, fez crescer de forma substancial a produção de alimentos industrializados, o que permitiu o acesso da população a uma infinita gama de alimentos processados. A consequência disso foi que as pessoas passaram a comer mais e de maneira inadequada, incluindo gradativamente esses alimentos no seu dia a dia, abreviando refeições (lanches) ou “beliscando” fora de hora, modificando o comportamento alimentar e contribuindo para o aparecimento de sobrepeso e obesidade.

Entre as consequências da obesidade, destaca-se o aumento do risco de infarto, derrame cerebral e diabetes tipo II. O paciente obeso apresenta alta probabilidade de desenvolver distúrbios emocionais, tais como depressão, transtornos de ansiedade, problemas de relacionamento e alteração de imagem corporal. Todas essas consequências podem acentuar ainda mais os problemas emocionais já existentes, levando o indivíduo a se recolher em si mesmo, afastar-se de amigos e do contato social e buscar na comida a válvula de escape para suas questões pessoais.

Atualmente, a obesidade atinge 600 milhões de pessoas no mundo, 30 milhões somente no Brasil.

Nos Estados Unidos, segundo a OMS, 60% dos americanos estão acima do peso ideal, sendo que desses, 35% são considerados obesos.



O que é terapia comportamental cognitiva

A Terapia Comportamental Cognitiva foi desenvolvida por Aron Beck, psiquiatra norte-americano que começou a desenvolver esse tipo de terapia a partir da observação de pacientes deprimidos. A Terapia Comportamental Cognitiva pressupõe que exista uma relação importante entre o que uma pessoa pensa, o que ela sente e como ela se comporta diante de uma situação. Baseado nisso, o papel do terapeuta é auxiliar o paciente a identificar e modificar seus próprios pensamentos e sentimentos disfuncionais, de forma que ele possa ter respostas (comportamentos) mais funcionais diante de diferentes situações de vida.

Segundo Beck, não é o acontecimento (situação) em si que causa sofrimento para uma pessoa. A causa do sofrimento é a maneira pela qual a pessoa interpreta essa situação.

Terapia comportamental cognitiva no tratamento da obesidade

Frequentemente, pessoas que têm dificuldade para manter um peso adequado acreditam que não emagrecem por terem um metabolismo lento. De acordo com Beck, raramente estes indivíduos têm um problema médico que os impeça de perder peso, no entanto, apresentam padrões de pensamentos disfuncionais. Depois que aprendem a mudar a forma de pensar sobre a alimentação, tais indivíduos passam a ser mais capazes de comer devagar, percebem de fato o que estão comendo, apreciam a comida sem culpa e persistem em uma dieta.

A Terapia Comportamental Cognitiva utiliza tanto intervenções cognitivas que têm o objetivo de reestruturar pensamentos disfuncionais, como intervenções comportamentais, usadas para mudar comportamentos inadequados.



As técnicas mais utilizadas em terapia para tratamento da obesidade são:

Auto monitoramento: registro detalhado de todos os alimentos ingeridos diariamente, a fim de identificar os excessos e verificar o contexto em que ocorreram.

Controle do estímulo: está relacionado à “gula”: diminuir o número de pistas que levam o paciente à alimentação inadequada (lanches, doces, salgados). O controle de estímulo está relacionado a escapar, distrair, evitar, adiar aquele determinado estímulo (alimentação inadequada).

Desenvolvimento de estratégias para determinadas situações: algumas emoções como tristeza, ansiedade, depressão ou mesmo conflitos pessoais afetam a correta ingestão de alimentos. Nessas situações, as técnicas de distração e relaxamento ou atividades incompatíveis com o comer são importantes para auxiliar o paciente.

Treinamento em habilidades sociais: treinar o paciente a exprimir seus sentimentos nas relações com outras pessoas, a fim de que possa estabelecer limites nessas relações, melhorando assim a autoestima.

Aumento do nível de atividades físicas: incentivar o paciente a iniciar a prática de exercícios físicos de forma regular. É importante que o paciente faça um registro do tempo que utiliza para essas atividades em cada dia.

Reestruturação cognitiva: mudar certos conceitos do paciente, principalmente os erros mais comuns: “Ou faço dieta estritamente, ou não faço nada”.

Abordagem da imagem corporal: deve-se mudar a atitude negativa (comentários) sobre sua própria imagem corporal, questionando os estereótipos negativos.

Estratégias para aumentar a motivação: está relacionada ao sistema de programação de metas para a redução de peso.



AZUKON[®] MR

gliclazida

A GLICLAZIDA QUE OFERECE BENEFÍCIOS ALÉM DA CARDIOPROTEÇÃO.^{1,2,3}



CONTROLE GLICÊMICO

**CURTO
PRAZO**

Redução
do nível
de HbA1C em
1,2% em
27 semanas.⁴

**LONGO
PRAZO**

Adiamento em
27,7 anos
da necessidade
de insulinização.²
(após o início do DM2)



Apresentação 30 mg x 30 comprimidos.

CONTRAINDICAÇÃO: INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: BETABLOQUEADORES.

AZUKON[®] MR (gliclazida). Registro MS n.º 1.0525.0019. USO ORAL. USO ADULTO. Composição, Forma farmacêutica e apresentação: cada comprimido contém 30 mg de gliclazida. Embalagens com 30 comprimidos de liberação prolongada. **Indicações:** tratamento de diabetes não insulino dependente, diabetes no obeso, diabetes no idoso e diabetes com complicações vasculares. **Contraindicações:** cetoacidose diabética, coma e pré-coma diabético, insuficiência hepática ou renal grave, em associação ao miconazol oral, diabetes tipo 1, em pacientes com conhecida sensibilidade às sulfamidas e a outros componentes da fórmula e na amamentação. **Precauções e advertências:** risco de ocorrer hipoglicemia quando administrada em diabéticos com insuficiência renal e/ou hepática graves e na superdose do produto. No caso de intervenção cirúrgica, deve-se considerar o uso da insulina. A ingestão conjunta com álcool pode potencializar o efeito hipoglicêmico. **Interações medicamentosas:** miconazol oral, fenilbutazona sulfamidas antibacterianas, álcool, cumarínicos, IMAOs, betabloqueadores, diazepam, tetraciclina, cloranfenicol, clofibrato, álcool, barbitúricos, corticoides, diuréticos, estroprogestativos e outros antidiabéticos. **Reações adversas:** hipoglicemia, reações cutâneas que regrediram após a interrupção do medicamento. Distúrbios digestivos do tipo: náuseas, vômitos, gastralgias, diarreia e constipação são raros. Estes efeitos diminuem tomando **AZUKON[®] MR** no café da manhã. **Posologia:** somente em adultos; a dose diária pode variar de 30 a 120 mg em uma única tomada diária. Recomenda-se a sua tomada juntamente com o café da manhã. A dose deverá ser ajustada conforme a resposta individual de cada paciente. **Posologia inicial:** 30 mg/dia. Se necessário, os ajustes posológicos serão feitos em escalas de 30 mg, em função da resposta glicêmica e deverão obedecer um intervalo de, pelo menos, 2 semanas entre si. A dose diária não deve ultrapassar 120 mg, sempre em tomada única no café da manhã. A posologia para o idoso é a mesma que para o adulto com menos de 65 anos. Nos pacientes portadores de insuficiência renal leve ou moderada a posologia será a mesma da dos pacientes com função renal normal. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. (Mar 16). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72. 2. Satoh J *et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract;70(3):291-7, 2005 3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre aspectos específicos de Diabetes (tipo 2) relacionados à Cardiologia. Vol. 102, nº 5, supl 1, maio 2014. 4. Schernthaner G *et al.* Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest; 34(8):535-42, 2004.

rosucor[®]

rosuvastatina cálcica

A ROSUVASTATINA DO CORAÇÃO COM EFICÁCIA COMPROVADA NA REDUÇÃO DE LDL-c.^{1,2,3}

A **Rosuvastatina** tem **menor** risco de **interação** medicamentosa do que a **Atorvastatina**^{3,4}

A **Rosuvastatina** é a estatina **mais potente** na redução de LDL-c.^{2,5,6}



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Interação Medicamentosa: antagonista 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.**

Referências: 1. Strandberg TE, et al. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label, comparison of the effects of rosuvastatin 10mg/d and atorvastatin 10mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY Study. Clinical Therapeutics, 2004; 26(11): 1821-34. 2. 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. 3. Fonseca FAH. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005;85(Supl V):9-14. 4. Rabbani SA, Mahtab S. Rosuvastatin: a review of pharmacodynamics and pharmacokinetic properties. Br J Med Health Res. 2014; 2(4):1-20. 5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose." Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl. 3):1-22. 6. 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.