

e risco cardiovascular

cardiolípides

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 8 - nº 2

ISSN 2238-1341

Atualização

Dislipidemia diabética

Em debate

Vitamina D e doença cardiovascular

Cultura e lazer

O melhor de São Paulo



Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:





NEBLOCK®

cloridrato de nebivolol

O BETABLOQUEADOR QUE OFERECE VÁRIOS BENEFÍCIOS AOS PACIENTES.^{1,2}



■ Apresenta **Perfil Metabólico Favorável** em Pacientes Hipertensos.⁴⁻⁵

■ **Guideline ESC 2016:** indicado para o tratamento da Insuficiência Cardíaca.³

ADEQUADO PARA FRACIONAMENTO DE DOSE^{2,6}



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

NEBLOCK® (cloridrato de nebivolol). Reg. MS nº 1.0525.0056. **USO ORAL. USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** Composições, formas farmacêuticas e apresentações: **NEBLOCK® 5 mg:** cada comprimido contém 5,45 mg de cloridrato de nebivolol; embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, sulcados em cruz em um dos lados e liso do outro lado. Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais. **Indicações:** hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (IC); tratamento da IC deve ser feito em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade ≥ 70 anos. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v., doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular; bloqueio cardíaco de 2º e 3º grau (sem marcapasso), história de broncoespasmo e asma brônquica; feocromocitoma **não tratado**; **acidose metabólica**; **bradicardia (FC < 60 bpm)**, hipotensão arterial, distúrbios circulatórios periféricos graves. **Contraindicado** para crianças e adolescentes. **Precauções e advertências:** precauções no uso de certos anestésicos que causem depressão do miocárdio. Não deve ser administrado a pacientes com ICC não tratada. Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento deve ser interrompido gradualmente. Se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 bpm em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida. Perturbações circulatórias periféricas, bloqueio cardíaco de 1º grau, angina de Prinzmetal. A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada. Em pacientes com DPOC. **Gravidez:** não deve ser utilizado sem orientação médica. **Lactação:** a amamentação não é recomendada. Não se recomenda em crianças e adolescentes. Pode ser necessário o ajuste da dose em idosos e em pacientes com insuficiência renal. **Interações medicamentosas:** antiarrítmicos de classe I, antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem e anti-hipertensivos de ação central. Sildenafil também deve ser evitado. Antiarrítmicos de classe III, anestésicos-halogenados voláteis, fentanil, insulina e anti-diabéticos orais. Glicosídeos digitais antagonistas de cálcio do tipo diidropiridina, antipsicóticos, antidepressivos e AINEs. Paroxetina, fluoxetina, tioridazina, quinidina, cimetidina e nicardipino. **Reações adversas:** na maioria são de intensidade leve a moderada e as mais frequentes são: cefaleia, tontura, parestesia, dispneia, obstipação, náusea, diarreia, fadiga, edema, bradicardia, hipotensão, tonturas e hipotensão postural. **Posologia:** os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições. Podem ser partidos em 4 partes iguais. **Hipertensão:** adultos – recomenda-se 5 mg/dia. **Insuficiência renal:** a dose inicial recomendada é 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/dia. **Insuficiência hepática:** nestes doentes está contraindicado. **Idosos:** com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada para 5 mg/dia; com idade superior a 75 anos, deve-se proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes. **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o seu uso. **Insuficiência cardíaca (IC):** o tratamento tem que ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada. Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas 6 semanas. Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento. **O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, de acordo com a tolerabilidade do paciente:** 1,25 mg, 1 vez/dia, aumentando para 2,5 mg, 1 vez/dia, depois para 5 mg, 1 vez/dia e posteriormente para 10 mg, 1 vez/dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg, 1 vez/dia. Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento, pois pode originar agravamento da IC. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana. **Insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico com insuficiência renal leve a moderada. Não se recomenda com insuficiência renal grave. Insuficiência hepática:** nestes pacientes está contraindicado. **Idosos: não é necessário ajuste posológico. Crianças e adolescentes:** não se recomenda o uso. **(Out 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências bibliográficas: 1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl. 2004; 1: 17-32. 2. Moen MD, et al. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 2006; 66 (10): 1389-409. 3. Pereira Barretto AC. Nebivolol na Insuficiência Cardíaca de Pacientes Não Idosos. RBM Mar 12 V 69 N 3. 4. Rosei EA, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a -Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107. 5. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016; 107(3). 6. Bula Neblock.



Atualização

4



Henrique Tria Bianco
Dislipidemia diabética

Em debate

9



André Árpád Faludi
Vitamina D e doença cardiovascular

Cultura e lazer

13



Ana Carolina de Assis
O melhor de São Paulo

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



Dislipidemia diabética



Dr. Henrique Tria Bianco

Universidade Federal de São Paulo. Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular.

Introdução

Estima-se que a população mundial com diabetes é da ordem de 400 milhões de indivíduos, com expectativa crescente e de forma exponencial para as próximas décadas. Hoje, no Brasil, há mais de 13 milhões de pessoas vivendo com diabetes, o que representa 6,9% da população. Estes alarmantes dados podem ser explicados pelo envelhecimento populacional, maior urbanização e notadamente pela maior prevalência de obesidade e sedentarismo, que assumem proporções epidêmicas¹. Evidências apontam para o conceito de que portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares, mesmo conceito aplicado aos portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) com longa duração. Importante, entretanto, ressaltar que pacientes com DM2 são frequentemente portadores de vários outros fatores de risco para as doenças aterotrombóticas, entre as quais a dislipidemia. Destaca-se o perfil lipídico que consiste em hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixo. De uma forma geral, para qualquer nível de LDL-C, os pacientes diabéticos têm mais doença coronária do que indivíduos não diabéticos. O aumento de risco atribuível à LDL-C é, em parte, devido a diferenças qualitativas nas frações de lipoproteínas e à presença de fatores pró-aterogênicos, além da maior frequência de agregação de outros fatores de risco. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) apresenta maior proporção de partículas pequenas e densas. O número de partículas pequenas e densas de LDL, VLDL e HDL é determinado geneticamente (homens tendem a ter mais LDL e HDL pequenos do que mulheres) e também influenciado pelo estilo de vida. Algumas doenças e condições, como a DM2 e a síndrome metabólica, são associadas a níveis aumentados de LDL com o fenótipo pequeno e denso.

É importante notar que muitas das anormalidades lipídicas observadas em pacientes com DM2 existem antes do início do diabetes como parte da síndrome metabólica e resistência à insulina, caracterizada pelo acúmulo de lipoproteínas ricas em triacilglicerol e partículas pequenas e densas de LDL no plasma. Isso enfatiza o importante papel da resistência à insulina na fisiopatologia da dislipidemia diabética. Destaca-se, ainda, que pacientes com DM2 têm nível plasmático reduzido de campesterol, um marcador de absorção de colesterol, e níveis plasmáticos aumentados de latosterol, um marcador de síntese de colesterol.

Lipoproteínas

As lipoproteínas são partículas esféricas constituídas por um núcleo de lipídeos neutros, não polares (ésteres de colesterol e triglicérides), envolvidos por substâncias relativamente polares (fosfolipídeos, colesterol livre e proteínas). Em relação às lipoproteínas, existem várias proteínas reguladoras da síntese, da secreção e do metabolismo. O componente proteico das lipoproteínas é denominado de apolipoproteína (Apo). As apos mais comuns são classificadas como Apo A (Apo A-1, Apo A-2 e Apo A-4), Apo B (Apo B100 e Apo B48), Apo C (Apo C-1, Apo C-2 e Apo C-3) e Apo E. Esses componentes variam quanto ao tamanho e à composição química e desempenham importantes papéis: agregam e secretam as lipoproteínas (Apo B 100 e Apo B48); proporcionam integridade estrutural à lipoproteína (Apo B, Apo E, Apo A-1 e Apo A-2); agem como coativadores de enzimas (Apo C-1, Apo C-2 e Apo C-3); ligam-se ou se ancoram aos receptores de proteínas específicas para a captação celular (Apo A-1, Apo B100 e Apo E).

As lipoproteínas podem ser estudadas de diversas maneiras, mas, originalmente, foram analisadas por

ultracentrifugação, sendo separadas em várias frações por padrões de densidade: HDL (*high density lipoprotein*; densidade = 1,063 -1,21 g/mL); LDL (*low density lipoprotein*; $d = 1,019 -1,063$ g/mL); IDL (*intermediate density lipoprotein*; $d = 1,006 -1,019$ g/mL) e VLDL (*very low density lipoprotein*; densidade < 1,006 g/mL) e os quilomícrons, forma transitória da gordura absorvida no intestino. A (Figura 1) ilustra a distribuição das lipoproteínas de acordo com sua densidade e composição.

Em condições normais, os níveis plasmáticos de triglicerídeos pós-prandiais e a conversão das partículas de VLDL em LDL são controlados por um processo metabólico dinâmico, que envolve as enzimas LPL e lipase hepática. A lipase lipoproteica (LPL) hidrolisa os triglicerídeos das lipoproteínas em ácidos graxos livres, monoglicerídeos, e diglicerídeos, permitindo o suprimento de ácidos graxos livres para os tecidos periféricos. A lipase hepática, por sua vez, remove triglicerídeos e fosfolípidos de quilomícrons e VLDL remanescentes. Os produtos da hidrólise dos triglicerídeos (ácidos graxos livres) pela LPL podem ser armazenados nos adipócitos ou podem ser utilizados pelas células musculares como fonte de energia. Apesar de o nível elevado de triglicerídeos como fator de risco independente ainda ser controverso, o aumento de triglicerídeos é reconhecido como um componente sinérgico, entre outras condições metabólicas e clínicas associadas ao aumento do risco para aterosclerose, o que leva também a considerar outros fatores como: lipemia pós-prandial, resistência insulínica, hiperinsulinemia, controle inadequado do diabetes, baixos níveis de HDL-C, LDL de pequena densidade, aumento da oxidação da LDL e obesidade.

A insulina regula a síntese e o catabolismo dos triglicerídeos, controla a liberação de ácidos graxos provenientes do tecido adiposo e diminui a oferta de ácidos graxos para o fígado, reduzindo a produção de triglicerídeos hepáticos e componentes da VLDL. Além disso, auxilia o aceleração da hidrólise dos triglicerídeos presentes nos quilomícrons e nas VLDLs pela estimulação da LPL. Esses efeitos regulatórios da insulina são particularmente importantes na fase pós-prandial. Em pacientes com DM2, a resistência insulínica pode estar associada à atividade da LPL e

a uma superprodução de VLDL. O aumento de VLDL “compete” com os quilomícrons pela LPL, resultando em hiperlipidemia pós-prandial na maioria dos pacientes. O tempo de permanência dos triglicerídeos parece ser um preditor da severidade na hiperlipidemia pós-prandial². Para a compreensão do fenótipo lipídico aterogênico presente na DM2 e na síndrome metabólica (SM), salienta-se a relevância da adiposidade visceral. O tipo de adipócito que se encontra neste sítio tem intensa atividade lipolítica, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGLs) na circulação portal e sistêmica. O fluxo hepático aumentado de AGLs determina a redução da captação hepática de insulina, inibindo sua ligação ao receptor e sua degradação, causando hiperinsulinemia sistêmica. Ainda, pelo excesso de AGLs, há redução na degradação da Apo B 100, causando maior secreção hepática de VLDLs³. Por sua vez, a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) contribui para a remoção do colesterol dos tecidos periféricos ao fígado, e uma condição pró-aterogênica se estabelece quando sua ação está aumentada, como na resistência insulínica: triglicerídeos são transferidos das VLDLs para as LDLs e HDLs em troca de ésteres de colesterol. Então, a lipase hepática, cuja atividade também está aumentada, hidrolisa as LDLs e HDLs, gerando LDL pequenas e densas, além de resultar em hipertrigliceridemia e diminuição da HDL2, a subpopulação de HDLs com maior atividade antiaterogênica no plasma⁴. Por sua vez, no tecido adiposo, a insulina tem um efeito antilipolítico, inibindo a lipase e promovendo, assim, o armazenamento de triacilgliceróis em adipócitos e reduzindo a secreção de ácidos graxos não esterificados circulantes. Esta inibição da lipólise pela insulina é particularmente eficaz durante o período pós-prandial. A insulina também promove a depuração de LDL, aumentando a expressão e a atividade do receptor de LDL⁵. Em pacientes com DM2, o nível médio de colesterol LDL é comparável ou ligeiramente elevado em relação ao de indivíduos sem diabetes. No entanto, o catabolismo da LDL é substancialmente reduzido, induzindo uma maior duração do LDL no plasma, que pode promover a deposição de lípidos nas paredes arteriais. Também foi sugerido que a redução do catabolismo de LDL poderia ser parcialmente atribuída a uma diminuição da afinidade do LDL para o seu receptor após a glicação de Apo B⁶. Outra modificação desta lipoproteína observada na DM2 com seu potencial poder aterogênico é o aumento da oxidação de LDL. As LDL oxidadas (LDL-ox) demonstram uma afinidade diminuída para o receptor de LDL. Além disso, as LDL-ox têm efeitos quimiotáticos para os monócitos, aumentando a formação de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), pelas células endoteliais e estimulando a formação de citocinas, como TNF-alfa ou interleucinas (IL-1), amplificando o processo aterosclerótico inflamatório⁷. A oxidação da LDL, *in vivo*, é parte do mecanismo de iniciação e progressão das placas ateromatosas. A LDL-ox encontrada no espaço subendotelial interfere na função de células endoteliais e macrófagos. O evento inicial da aterosclerose é o acúmulo de LDL na matriz subendotelial. A LDL se difunde

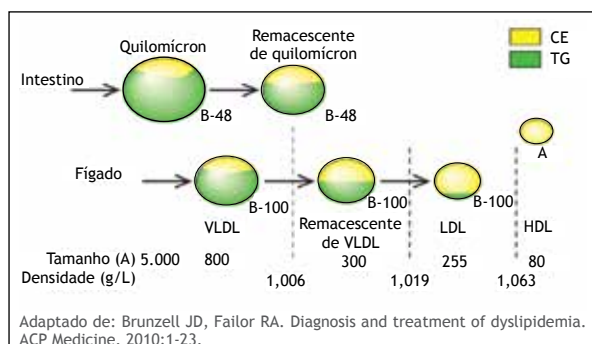


Figura 1. Os quilomícrons, constituídos em grande parte por triglicerídeos (TG), são as maiores e mais flutuantes dentre as moléculas. As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) são substancialmente menores e mais densas, além de serem compostas na maior parte por colesterol éster (CE).

de forma passiva por meio das junções entre as células endoteliais e sua retenção pela parede do vaso envolve interações entre a Apo B da LDL. Os locais preferidos para o início da lesão são determinados em parte por forças hemodinâmicas que agem sob as células endoteliais e têm influência sobre a permeabilidade da barreira endotelial e expressão gênica como o gene para a NO sintetase (NOS). Um evento importante no início da formação da lesão é a retenção de LDL e outras lipoproteínas contendo Apo B como resultado de sua interação com componentes da matriz. O LDL passa por modificações oxidativas resultantes da interação com espécies reativas de oxigênio (ROS). A oxidação de LDL é inibida pela HDL, que contém uma enzima antioxidante sérica: a paraoxonase (PON1). De fato, a LDL retida sofre modificações, incluindo oxidação, lipólise, proteólise e agregação, as quais contribuem para a inflamação assim como para formação de células espumosas. As LDL-ox são moléculas biologicamente ativas e potentes agentes pró-inflamatórios na parede das artérias, bem como imunogênicas na presença de anticorpos anti-LDL-ox encontrados na circulação e nas placas ateroscleróticas e com poder preditivo para o desenvolvimento da doença aterosclerótica⁸.

Partículas pequenas e densas de LDL são mais propensas aos processos de glicação. Além disso, têm maior afinidade por proteoglicanos intimais, o que pode favorecer a penetração de LDL na parede arterial⁹. Indivíduos com LDL pequenas e densas têm uma resposta prejudicada à vasodilatação dependente do endotélio¹⁰. Além disso, como acontece com a VLDL, a LDL de pacientes com DM 2 mostra mudanças significativas tanto na classe de lipídeos, quanto nas espécies lipídicas (espécies aumentadas de ácido palmítico), sendo que níveis maiores de ácido palmítico na LDL estão correlacionados com resistência à insulina¹¹. Considera-se ainda, que a adiponectina desempenha papel direto e influente no metabolismo lipídico, facilitando o efluxo de colesterol mediado pela ApoA-I dos macrófagos mediante a elevação da expressão de ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter AI*), proteína transmembrana responsável pelo efluxo celular de colesterol e fosfolipídeos, passo essencial para o transporte reverso do colesterol e para a biogênese da HDL. A adiponectina tem um perfil geralmente anti-aterogênico, que, em parte, pode ser devido à sua ação benéfica no metabolismo lipídico. No entanto, os níveis de adiponectina são reduzidos em pacientes com DM2, portanto, seus efeitos cardioprotetores são minimizados. Os baixos níveis plasmáticos de adiponectina estão associados ao catabolismo VLDL aumentado e à atividade LPL reduzida no tecido adiposo, independentemente da resistência à insulina, sugerindo uma possível ação direta da adiponectina de forma independente dos seus efeitos sobre a sensibilidade à insulina^{12,13}.

Vários métodos são utilizados para determinar as subfrações de lipoproteínas e incluem a ultracentrifugação (separação por densidade), a eletroforese (separação por carga e tamanho) e a espectroscopia por RMN (ressonância magnética nuclear), que conta o número de partículas

em cada subfração. Baseando-se em outras propriedades físico-químicas da partícula, como tamanho e densidade, Austin e cols.¹⁴ estabeleceram dois fenótipos principais relacionados às LDLs: padrão A (LDLs grandes e leves); e padrão B (LDLs pequenas e densas). Os estudos clínicos e epidemiológicos que abordam a relação entre a presença de LDL modificada (LDLm) com SM e a aterogênese têm comumente empregado esta classificação. A subfração de LDL(-) constitui um *pool* de partículas heterogêneas em tamanho e com tendência à agregação, com conteúdo diminuído de fosfolipídios e vitamina E e aumento de colesterol livre e proteínas, quando comparada à LDL nativa¹⁵. Diferentemente da LDL oxidada *in vitro*, a LDL(-) não apresenta fragmentação da Apo B e outras alterações decorrentes de uma oxidação excessiva. A LDL(-) está contida na subfração de LDL pequena e densa, podendo ser responsável pela maior susceptibilidade à oxidação desta subpopulação de partículas¹⁶.

Os triglicérides são o principal fator determinante do tamanho das partículas do LDL e, conseqüentemente, as lipoproteínas ricas em triglicérides podem, em parte, moderar a conformação estrutural e os efeitos aterogênicos do LDL. No *Quebec Cardiovascular Study*¹⁷ e no *Stanford City Study*¹⁸ o aumento da quantidade de partículas do LDL pequenas e densas no soro foi responsável pela maior incidência de doença coronária, independentemente dos níveis séricos de triglicérides. Estudos epidemiológicos, incluindo o *Framingham Offspring Study*, MESA e ARIC, demonstraram que os subtipos de LDL com o perfil pequenas e densas são preditores significativamente melhores de doença cardiovascular do que a LDL-C total. Pequenas partículas de LDL são definidas como aquelas com um diâmetro médio de <25,5 nm¹⁹. Durante o tratamento com estatinas, a concentração de LDL-C dará a impressão equivocada de redução do número de partículas aterogênicas, levando ao subtratamento. Alguns trabalhos ilustraram essas diferenças. O estudo de Otvos e cols.²⁰, usando ressonância nuclear magnética, demonstrou que 34% dos pacientes do *Framingham Offspring Study*^{21,22} com concentração de LDL-C menor que o percentil 20 (por exemplo, 96,67 mg/dL) apresentaram número de partículas de LDL acima desse valor. Outro estudo relevante é o *Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study* (ACCESS)²³, que pesquisou 1.889 pacientes com colesterol elevado. Após tratamento com estatinas, verificou-se que o LDL-C e o colesterol não HDL ficaram reduzidos à concentração-alvo correspondente aos percentis de 15 e 20 da população geral respectivamente, enquanto os valores da Apo B permaneceram no percentil 50. Desse modo, pelo critério de quantificação de LDL-C, a redução ocorreu de forma intensa, enquanto a redução da Apo B foi somente moderada. Acredita-se que a maior redução da Apo B possibilitaria maiores benefícios clínicos adicionais. A grande maioria dos estudos têm demonstrado a existência de uma relação entre a proporção de partículas de LDL de pequeno tamanho e o aumento dos níveis de colesterol, com a presença de aterosclerose clínica e subclínica

nas artérias coronárias. Abundantes evidências clínicas mostram que as partículas pequenas e densas são mais aterogênicas e com aumento de três vezes o risco de doenças das artérias coronárias²⁴.

Conclusões

As anormalidades do metabolismo das lipoproteínas são um dos principais fatores que contribuem para o risco cardiovascular em pacientes com DM2, e a dislipidemia diabética inclui não apenas alterações quantitativas, mas também qualitativas e cinéticas. As anormalidades primárias são a hipertrigliceridemia, acompanhada de hiperlipidemia pós-prandial prolongada, e o aumento dos

níveis de partículas remanescentes. Uma maior proporção de partículas pequenas e densas são potencialmente mais susceptíveis à oxidação. Alguns fatores como a resistência à insulina e possivelmente algumas adipocinas (por exemplo, adiponectina) e a hiperglicemia estão envolvidos na fisiopatologia. As partículas pequenas e densas das LDL podem ser altamente aterogênicas por sua maior capacidade de penetrar na parede arterial, sua menor afinidade pelo receptor de LDL, sua meia-vida prolongada no plasma e sua menor resistência ao estresse oxidativo do que outras subfrações das LDL. O gerenciamento do risco residual é um grande desafio para os próximos anos, agravado pela crescente pandemia de obesidade, síndrome metabólica e DM2.

Referências

1. IDF Diabetes Atlas, 6th Ed, International Diabetes Federation. Brussels, Belgium, 2013.
2. Brouwer B, De Bruin TW, Jansen H, Erkelens DW. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 57: 533 – 9.
3. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21:697-738.
4. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA.* 1998;279:1955-61.
5. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest.* 1979;64:1309–19.
6. Witztum JL, Mahoney EM, Branks MJ, Fisher M, Elam R, Steinberg D. Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes.* 1982;31:283–91.
7. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:199–205.
8. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, Moriwaki H, et al. Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. *Annals New York Acad of Scienc.* 2002;199-206.
9. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis.* 1996;124:261–71.
10. Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation.* 2000;102:716–21.
11. Stahlman M, Pham HT, Adiels M, et al. Clinical dyslipidaemia is associated with changes in the lipid composition and inflammatory properties of apolipoprotein-B-containing lipoproteins from women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:1156–66.
12. Ng TW, Watts GE, Farvid MS, Chan DC, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes.* 2005;54:795–802.
13. Annuzzi G, Bozzetto L, Patti L, et al. Type 2 diabetes mellitus is characterized by reduced postprandial adiponectin response: a possible link with diabetic postprandial dyslipidemia. *Metabolism.* 2010;59:567–74.
14. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260:1917-21.
15. Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G. Presence of a modified low density lipoprotein in humans. *Arteriosclerosis.* 1988;8:79-87.
16. Sevanian A, Hwang J, Hodis H, Cazzolato G, Avogaro P, Bittolo-Bon G. Contribution of an in vivo oxidized LDL to LDL oxidation and its association with dense LDL subpopulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:784-93.
17. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischaemic heart disease in men: prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation.* 1997;95:69-75.
18. Gardner C, Fortmann S, Krauss R. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *J Am Med Assoc.* 1996;276:875-81.
19. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82:495–506. doi: 10.1161/01.CIR.82.2.495.
20. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002;90:221-91.
21. Otvos JD, Cromwell W, Shalurova I, Schaefer EJ. LDL particles, but not LDL cholesterol, are highly elevated in the metabolic syndrome: results from the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2003;108(suppl IV):740.
22. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol.* 2001;88:265-9.
23. Smith DG, McBurney CR. An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS).
24. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Després JP, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men, 13-year follow-up data from the Québec cardiovascular study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:553–9.

Vitamina D e doença cardiovascular



Dr. André Árpád Faludi

Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Doutor em Medicina – FMUSP.
Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC.

A identificação de nutrientes dietéticos essenciais que os seres humanos não podem sintetizar começou no século XVIII e levou à descoberta de doenças comuns, como escorbuto, beribéri e raquitismo, que eram subsequentemente tratadas com sucesso, alterando a ingestão dietética. No início do século 20, foi descrito que um derivado de óleo de fígado de bacalhau era eficaz na cura do raquitismo. Apesar de a vitamina D ser encontrada em alimentos, a pele humana pode sintetizar quantidades suficientes desta vitamina com a adequada exposição à luz solar.

A vitamina D (termo nutricional para os compostos com atividade biológica de 1 α e 25-di-hidroxitivitamina D, também usada para indicar a somatória de vitamina D2 e D3) é uma vitamina solúvel em gordura que funciona como um hormônio esteroide. Desempenha um papel crucial na homeostase mineral e na saúde do esqueleto e a sua deficiência leva classicamente ao raquitismo nas crianças e à osteomalácia em adultos. Sua ação principal sobre o sistema esquelético é o de regular o metabolismo do cálcio e do fósforo por influenciar a absorção intestinal, a reabsorção óssea e a retenção renal.

Na Tabela 1 estão descritas as necessidades diárias e as principais fontes nutricionais de vitamina D3.

Os valores de referência da 25 OH vitamina D3 estão apresentados na Tabela 2.

Nos seres humanos, apenas 10 a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta. As principais fontes dietéticas são a vitamina D3 (coleciferol, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão) e a vitamina D2 (ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis). Os restantes 80 a 90% são sintetizados endogenamente.

Com a exposição à radiação solar ultravioleta B (UVB), o 7-hidrocolesterol presente na pele é convertido em pré-vitamina D3, a qual é imediatamente convertida em vitamina D3. A vitamina D (D2, D3 ou ambas) ingerida é incorporada aos quilomícrons, os quais são absorvidos pelo o sistema linfático e alcançam o sangue venoso. A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida pode ser armazenada nas células adiposas e posteriormente liberada. No sangue, a vitamina D liga-se à proteína transportadora de vitamina D e no fígado, é convertida

Tabela 1. Necessidades diárias e fontes de Vitamina D3.

Necessidades diárias: 1000 a 2000 UI	
Fonte	Vitamina D3
1 colher de sopa óleo fígado bacalhau	924 UI
100g salmão grelhado	284 UI
100g atum lata (salmoura)	144 UI
100g sardinha em lata (salmoura)	184 UI
100g cavala grelhada	352 UI
1 ovo galinha	3 UI

Tabela 2. Valores de referência da Vitamina D (25 OH D3).

Níveis (ng/dL)	Status
≤10	Deficiência severa
10 - 20	Deficiência
21 - 20	Insuficiência
> 30	Normal
> 150	Níveis tóxicos

à 25-hidroxitamina D (25(OH)D) pela enzima D-25-hidroxilase (25-OHase). Nos rins, a 25-hidroxitamina D é novamente hidroxilada pela 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilase (1-OHase), gerando sua forma biologicamente ativa, a 1,25-dihidroxitamina D.

A 1,25-dihidroxitamina D interage com seus receptores presentes em diversos tecidos. No intestino delgado, aumenta a absorção de cálcio (30-40%) e fósforo (80%) oriundos da dieta. A interação com o receptor das células ósseas induz à maturação de pré-osteoclastos a osteoclastos. Osteoclastos maduros mobilizam cálcio e fósforo dos ossos, mantendo os níveis desses minerais no sangue. Níveis adequados de cálcio e fósforo promovem a mineralização dos ossos. No rim, a 1,25-dihidroxitamina D estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular. A produção de 1,25-dihidroxitamina D é finamente regulada pelo paratormônio (PTH) e pelos níveis séricos de cálcio e fósforo. Quando há deficiência de vitamina D, o consequente aumento de PTH restabelece a homeostase do cálcio. Por outro lado, a 1,25-dihidroxitamina D diminui a síntese e secreção de PTH diretamente por diminuição da atividade das paratireoides e indiretamente pelo aumento do cálcio sérico. Além disso, a 1,25-dihidroxitamina D estimula sua própria destruição aumentando a produção de hidroxilase, que metaboliza a 25-hidroxitamina D e a 1,25-dihidroxitamina D em sua forma inativa, o ácido calcitroico, que é hidrossolúvel e eliminado pela bile (Figura 1).

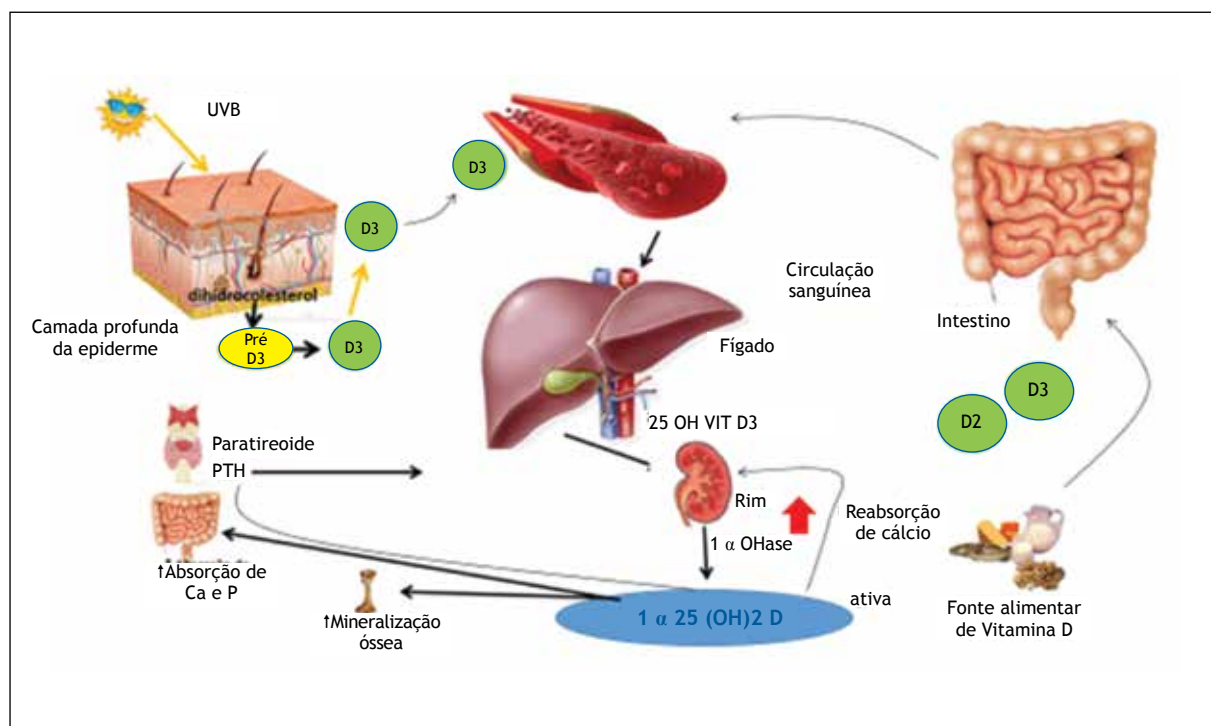


Figura 1. Metabolismo da Vitamina D.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha claramente um papel importante na patogênese de doenças cardiovasculares. A vitamina D exerce um papel na regulação do SRAA. A deficiência de vitamina D predispõe ao aumento da regulação do SRAA e à hipertrofia das células do músculo liso e do ventrículo esquerdo, fator de risco conhecido e marcador de risco bem estabelecido de doença cardiovascular.

A vitamina D também afeta os mecanismos relacionados à fisiopatologia da síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2, incluindo a diminuição da função das células β e o aumento da resistência à insulina, potencialmente ativado de forma direta por receptores de vitamina D ou por ação indireta, pela regulação da homeostase do cálcio.

O NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination*) analisou os níveis séricos de 25-OH D em relação aos fatores de risco de DCV em mais de 13 000 adultos americanos. Após o ajuste para múltiplas variáveis, aqueles com níveis de 25-OH vitamina D no quartil mais baixo apresentaram uma prevalência significativamente maior de hipertensão em comparação com aqueles no quartil mais alto. Outros estudos populacionais, incluindo o britânico e a Pesquisa Nacional de Saúde Alemã confirmaram esta correlação.

Além disso, em duas coortes prospectivas de profissionais de saúde, o risco de hipertensão aumentou três vezes naqueles com 25-OH D < 15 ng/mL em comparação com aqueles com níveis > 30 ng/mL.

Da mesma forma, em outro estudo que avaliou níveis de 25 OH vitamina D com base em inquéritos alimentares em mais de 110 000 profissionais de saúde, aqueles com baixos níveis de 25-OH D tiveram uma incidência mais elevada de hipertensão arterial durante um seguimento de quase 16 anos (Tabela 3).

O benefício cardiovascular da terapia de reposição de vitamina D na doença renal crônica e hiperparatireoidismo já está bem estabelecido, com redução da pressão arterial e melhora do balanço eletrolítico, como também, diminuição da mortalidade cardiovascular nos pacientes em hemodiálise.

Em contrapartida, na hipertensão arterial essencial,

sem lesão renal ou alteração eletrolítica, os benefícios são menos claros. Pequenos estudos com amostras heterogêneas e doses variadas de vitamina D têm demonstrado pequena ou nenhuma mudança na pressão arterial. As metanálises e revisões sistemáticas têm demonstrado resultados conflitantes na pressão arterial.

Estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram que baixas concentrações de 25-OH vitamina D se correlacionaram com o aumento da resistência insulínica, obesidade, intolerância à glicose e aparecimento de diabetes melito tipo 2.

Estudos observacionais, caso-controle e prospectivos sugerem fortemente que a suplementação de vitamina D na infância pode reduzir significativamente o risco de diabetes tipo 1. Contudo, no diabetes tipo 2, as evidências são menos claras. A diretriz da Sociedade Americana de Endocrinologia enfatiza a ausência de evidência sólida que dê suporte aos benefícios da terapia com vitamina D na prevenção e no melhor controle do diabetes.

Quanto ao risco cardiovascular, metanálise de 19 estudos com 6.123 casos de DCV em 65.994 participantes de estudos prospectivos que avaliaram a associação de 25 (OH) D com risco de doença cardiovascular comparando os níveis mais baixos com os mais elevados de 25 (OH) vitamina D, observou-se um risco relativo total de 1,52 (intervalo de confiança de 95%, 1,30-1,77) para DCV, 1,42 (intervalo de confiança de 95%, 1,19-1,71) para mortalidade por DCV, 1,38 (intervalo de confiança de 95%, 1,21-1,57) para doença coronariana e 1,64 (intervalo de confiança de 95%, 1,27-2,10) para o AVC, demonstrando uma associação geralmente linear e inversa entre taxas séricas de 25 (OH) vitamina D e o risco de DCV. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a associação de 25 (OH) vitamina D com risco de DCV e para avaliar a causalidade das associações observadas.

Estudo que analisou a relação dos níveis de osteocalcina, hormônio da paratireoide, e 1α 25-hidroxivitamina D3 em populações (173 indivíduos) com risco alto e moderado para a DAC demonstrou que os níveis de 25 OH vitamina D3 se correlacionaram linear e inversamente com o grau de calcificação das artérias coronárias (Figura 2). Não foram encontradas correlações entre a

Tabela 3. Deficiência de Vitamina D – Estudos Epidemiológicos.

Estudo	N	Achados
<i>Third National Health and Nutrition Examination</i>	+13000	†† IMC, pressão arterial, lípides e hiperglicemia em indivíduos com baixos níveis de 25-OH D
<i>1958 British Birth Cohort</i>	6810	
<i>German National Health Survey and Examination</i>	4093	
<i>Health Professional's Follow-up Study</i>	613	25-OH D <15 vs. \geq 30 ng/mL aumenta 3 vezes o risco futuro de HAS
<i>Nurse's Health Study</i>	1198	
<i>Framingham Offspring Study</i>	1739	†† Incidência de DCV com 25.OH D <15 ng/mL
<i>Women's Health Initiative</i>	36282	Sem benefício na DCV com reposição de baixas doses de vit D em mulheres na pós menopausa

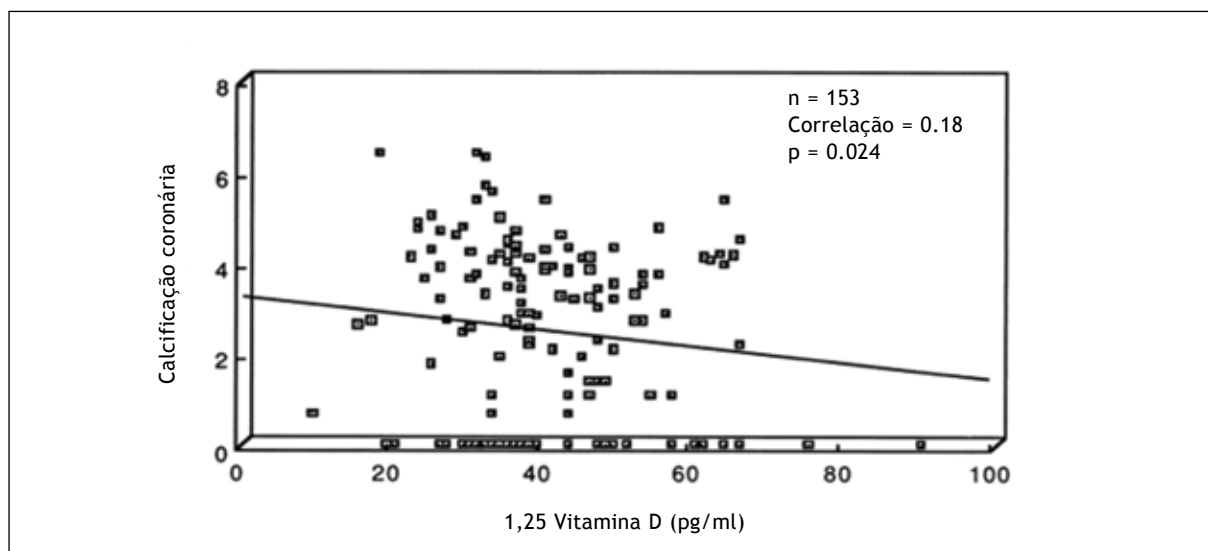


Figura 2. Correlação entre 25 OH Vitamina D3 e calcificação coronária.

extensão da calcificação coronária e os níveis de osteocalcina ou hormônio da paratireoide.

Embora atualmente os estudos sugiram um risco cardiovascular mais elevado associado aos baixos níveis de vitamina D, os dados de suplementação de rotina da vitamina D são mais escassos. Autier e Gandini analisaram 18 estudos independentes randomizados controlados com mais de 57.000 participantes (com mais 4.700 mortes durante um seguimento médio de 5,7 anos). E apesar de haver uma variabilidade considerável nestes ensaios, bem como na dose de administração

de vitamina D (de 300 UI a 2.000 UI por dia), o risco relativo de morte por todas as causas foi reduzido em 7% com a reposição de vitamina D. Outra meta-análise de oito estudos randomizados mostrou uma ligeira, mas não estatisticamente significativa, redução de 10% no risco de doença cardiovascular com a suplementação de vitamina D em doses moderadas a elevadas (cerca de 1.000 UI diárias).

Todavia, mais estudos bem desenhados são necessários para avaliar o real impacto da reposição de vitamina D sobre os desfechos cardiovasculares.

Referência Recomendada

1. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1949–56.
2. Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Primary Care Cardiovasc J*. 2011;4:59–62.
3. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systemic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152:307–14.
4. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229–38.
5. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2017–29.
6. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117:503–11.
7. Dobnig H, Pilz S, Scharnagel H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168:1340–9.
8. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1730–7.
9. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso H. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010; 152:315–23.



O melhor de São Paulo

Ana Carolina de Assis
Jornalista

Uma cidade que não para, 20 milhões de habitantes efervescendo a cada minuto, onde a multiplicidade se faz pulsante, o ritmo frenético é obrigatório. Não desperdice a oportunidade de experienciar o que a cidade tem a oferecer. Uma pausa de longos minutos em uma movimentada esquina na Av. Paulista faz saltar aos olhos a heterogeneidade das pessoas, no final da tarde pode ser ainda mais agradável observar o rosto dos paulistanos que já revela um pouco de simpatia. Descobrir algum canto preservado no Parque do Ibirapuera e observar de longe os casais que passeiam, os gorduchos bebês, as centenárias árvores ou os espevitados patos badernando a exibição elegante dos cisnes. Um museu com obras melancólicas, um café na Pinacoteca do Estado que remete há 100 anos, exibindo um passado não vivido. Contemplar a vista alta no Terraço Itália onde o chão se faz céu em um mar de pequenas luzes. Um simples pedaço de pizza, ou um romântico passeio de bicicleta acompanhado por um belo sorvete artesanal italiano. Apesar das imperfeições, há muito que apreciar na cidade, em um dia ou em uma semana é possível se apaixonar por suas facetas. Confira as dicas e escolha o roteiro que mais agrada. São Paulo combina com todas as caras.

Vida ao ar livre

Parque do Ibirapuera

Para quem busca um momento de tranquilidade em meio à natureza, o Ibirapuera é o local ideal. A paisagem é formada por 494 espécies vegetais, além de 35 tipos diferentes de borboletas, dez de peixes, oito de répteis e 156 espécies de aves. Em uma visita ao parque fica muito fácil entender porque este é um dos locais favoritos do paulistano. O parque conta com lanchonetes, áreas de estar, parque infantil, além da OCA, Pavilhão das Culturas Brasileiras, Museu Afro-Brasil, Fundação Bienal, MAC, MAM, entre outros. A parte de esportes é o principal atrativo, com bosques para *cooper*, ciclovia, quadras e campos. Sempre há o que fazer por lá e o horário estendido foi feito especialmente para os que levam uma vida agitada, mas preservam momentos de lazer e descontração. Aos sábados, é possível participar do *Bike Tour-SP*. Um monitor acompanha um grupo de dez pessoas gratuitamente para passear pelo parque explicando um pouco de cada espaço. Os participantes recebem equipamento de áudio acoplado ao capacete, que informa dados e curiosidades sobre os pontos turísticos visitados em português e inglês. Os passeios têm duração média de 1h15min e são gratuitos, sendo necessária apenas a doação de 1 kg de alimento. Verifique os horários disponíveis antes de programar seu dia.

Apoio:



Cultural

Parque Trianon

Projetado pelo paisagista francês Paul Villon e o inglês Barry Parker e inaugurado em 3 de abril de 1892, o Parque Trianon está no coração de São Paulo e decora a Avenida Paulista com 48,6 mil m² de vegetação tropical remanescente da Mata Atlântica. O local abriga uma flora repleta de espécies exóticas, como o chichá, a cabreúva, o palmito-jussara, a palmeira-de-leque-da-china, o cedro, o jequitibá e também é lar de animais silvestres, como o saíra-amarela, o tico-tico, o sabiá-ferreiro, inúmeras borboletas e mais de 25 espécies de aves. O parque oferece *playgrounds*, aparelhos de ginástica e a trilha do fauno, caminho com 11 estações e 600 metros que liga a avenida Paulista com a Alameda Santos, na qual é possível avistar duas belas esculturas: “Fauno”, de Victor Brecheret, e “Aretusa”, de Francisco Leopoldo Silva. Além de situar-se em frente ao maior museu de arte do país, o Masp - Museu de Arte de São Paulo Assis Chateaubriand, o parque fica ao lado da estação do metrô Trianon-Masp, na linha verde, e, assim como o Ibirapuera, é um dos pontos da ciclo faixa de lazer Centro-Paulista.

Ciclovía

Aos domingos, a prefeitura reserva uma faixa exclusiva para as bicicletas, a cidade fica mais calma e os apreciadores das duas rodas podem aproveitar para pedalar. O roteiro mais indicado é o da Avenida Paulista ao Parque Ibirapuera. Das 7h às 16h, é possível atravessar toda a extensão da avenida mais famosa da cidade, passando por vários atrativos culturais, e ir até o Parque das Bicicletas no Ibirapuera, na região sul, perto dos bairros Vila Mariana e Moema. O percurso tem cerca de 15km, com elevações de 89 metros. O tempo previsto é de 2 horas, considerando poucas paradas na Av. Paulista e uma volta rápida em cada parque, sendo o total de 4 horas para ida e volta.

ROTEIRO > Av. Paulista > Conjunto Nacional > Parque Mario Covas (CIT Paulista) > Parque Trianon > Masp > Centro Cultural Fiesp > Espaço Cultural Citi > Prédio da Gazeta > Instituto Itaú Cultural > Casa das Rosas > Rua Vergueiro > Rua Domingos de Moraes > Av. Jabaquara > Av. Indianópolis > Parque das Bicicletas > Parque Ibirapuera.

Pinacoteca do Estado de São Paulo

Inaugurada 1905, a Pinacoteca do Estado de São Paulo é o museu de arte mais antigo da cidade e do estado. O espaço também oferece um delicioso café, do lado de fora, proporcionando almoços ao ar livre com vista para o Parque da Luz, no centro da cidade. O acervo inicial de 26 pinturas conta hoje com cerca de nove mil obras, contemplando artistas como Anita Malfatti, Bourdelle e Rodin. O primeiro andar do prédio é reservado para as exposições temporárias. Já no segundo piso, ficam as obras do acervo permanente do museu. A Pinacoteca possui um programa de visitas para grupos guiados por um curador do museu e sedia exposições de sucesso internacional. Aos finais de semana, é possível encontrar filas extensas, o melhor é verificar as atrações do momento antes de partir para a visita.

Masp – Museu de Arte de São Paulo

Quando a arquiteta Lina Bo Bardi projetou o prédio que hoje é sede do Museu de Arte de São Paulo, respeitou uma exigência do doador do terreno: as vistas para o Centro da cidade e para a Serra da Cantareira deveriam ser mantidas. Assim surgiu a ideia de erguer um edifício de 74 m de extensão, sustentado por quatro colunas, dando origem ao famoso vão-livre do Masp. O prédio guarda o mais importante acervo artístico da América Latina, com cerca de 8 mil peças, a coleção é exposta em partes, de forma rotativa, por temas. O acervo é um dos melhores do mundo e reúne telas de Rembrandt, Van Gogh, Monet, Renoir e Picasso, além de bronzes de Rodin e 73 esculturas de Degas. Vale a pena conferir a programação.



Apesar das imperfeições, há muito que apreciar na cidade, em um dia ou em uma semana é possível se apaixonar por suas facetas

Mosteiro de São Bento

O mosteiro, que hospedou o papa Bento XVI durante sua visita ao Brasil, em 2007, está integrado à Basílica, onde são realizadas missas diariamente. A mais famosa delas acontece aos domingos e é acompanhada por um coral de canto gregoriano e pelo som do órgão de 7.000 tubos. Aproveite para conhecer a padaria, com pães e doces preparados por um grupo de monges. No último domingo do mês, às 12h, o complexo fica aberto para um farto *brunch*. Já faz parte do calendário da cidade de São Paulo os famosos *brunches* de domingo do Mosteiro de São Bento. Sempre lotada, a missa tem seu ponto alto na beleza eucarística, embalada com cantos gregorianos acompanhados pelo órgão da basílica. Com sofisticadas iguarias dos monges e da gastronomia, o *brunch* tem atraído também visitantes de fora. O evento é embalado por atrações de música clássica e contemporânea e por exposições de arte sacra barroca e contemporânea.



Theatro Municipal

Construído em 1903 e inaugurado em 1911, com a ópera *Hamlet*, de Ambrósio Thomas, o Theatro Municipal mantém o estilo renascentista barroco, mesmo depois de várias reformas. A casa teatral destaca-se pela sua majestosa construção interna e externa. Há ainda o Museu do Theatro, inaugurado em 1983. O público pode visitar, além das exposições, o setor de consulta, que guarda programas de espetáculos, fotos, gravações, documentos e hemeroteca. Vale conferir a programação da semana para apreciar um espetáculo no palco histórico do teatro.



Roteiros sugeridos

Roteiro religião e arte

Manhã - Mosteiro de São Bento
Tarde - Parque Trianon e Masp + Museu de Arte de São Paulo
Noite - Paris 6 Bistrô

Roteiro Paulista/Jardins

Manhã - Ciclovía na cidade+ Parque do Ibirapuera
Tarde - Compras na Oscar Freire+ *Bacio di Latte*
Noite - Pizzaria

Roteiro história e Centro

Manhã - Mercadão
Tarde - Pinacoteca do Estado ou Museu da Língua Portuguesa
Noite - Theatro Municipal e Terraço Itália

Indapen SR

indapamida

O controle efetivo em qualquer estágio da HA.¹

A INDAPAMIDA É MAIS POTENTE QUE A HCTZ EM DOSES HABITUAIS (REDUZ A PAS ATÉ 54% MAIS DO QUE A HCTZ)²



TECNOLOGIA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA²⁻⁴



INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: antiarrítmicos de Classe I. **CONTRAINDICAÇÃO:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

INDAPEN® SR (indapamida). Registro MS n.º 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 1,5 mg 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 de 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 hipercalcemiantes, metformina, contraste iodado, antidepressivos tricíclicos, sais de cálcio, ciclosporina e tacrolimus, anfotericina B (via IV), glicocorticóides, 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. 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016 2. Roush GC, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65:1041-1046. 3. Bula Clorana. 4. Bula do Produto.

5 INDICAÇÕES QUE MERECEM SUA PRESCRIÇÃO¹⁻⁶

rosucor[®] rosuvastatina cálcica



A **rosuvastatina do coração**, com eficácia comprovada na redução de LDL-c.⁷⁻⁹



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Interação medicamentosa: antagonista da vitamina K.

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 Ila e I Ib). 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 hipertriglicidemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:** é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com miopatia, 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, hipertriglicidemia 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 bibliográficas: 1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl.):311-22. 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. 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. 4. Close-up, Marco 2017. 5. Anand S K. An Open Label, Randomised, 2-Period, 2-Treatment, 2-Sequence, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Rosuvastatin Calcium 20 mg tablet (Test formulation; Torrent Pharmaceuticals Ltda., India) versus Crestor 20 mg tablet (Reference formulation; AstraZeneca do Brasil Ltda) in Healthy Human Volunteers under Fasting Conditions. Study Code: PK-08-061. Bio Evaluation Center, Torrent Pharmaceuticals Limited. 6. Revista ABC Farma. Abril/2017. 7. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. 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. 8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, 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. 9. Fonseca FH. Farmacocinética das Estatinas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005; 85(Supl):V9-14.