

cardiolípides

e risco cardiovascular

Revista de Divulgação do Departamento de Aterosclerose da SBC

Volume 8 - nº 4

ISSN 2238-1341

Atualização

Lipoproteína (a) - Lp(a)

Em debate

Risco cardiovascular no diabético

Turismo

¡Buen camino!

Uma reflexão sobre o caminho de Santiago de Compostela



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



Dr. Henrique Tria Bianco
Lipoproteína(a) - Lp(a)

Em debate

8



Dr. José Francisco Kerr Saraiva
Risco cardiovascular no diabético

Cultura e lazer

13



Ana Carolina de Assis
¡Buen camino!
*Uma reflexão sobre o caminho
de Santiago de Compostela*

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



Lipoproteína(a) - Lp(a)



Henrique Tria Bianco

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),
Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular

Introdução

Histórico

A lipoproteína(a) - Lp(a), descrita em 1963 por Kare Berg, foi considerada inicialmente como marcador genético qualitativo, mas, posteriormente, mostrou ter traço quantitativo¹. Desde a sua descoberta, essa partícula tem intrigado os pesquisadores devido a sua função fisiológica e associação com doenças ateroscleróticas, em particular, a doença arterial coronária (DAC). A Lp(a) é composta por partícula semelhante à LDL, na qual a apoB está ligada de forma covalente por uma única ligação dissulfureto à apolipoproteína(a), componente característico da Lp(a)². As concentrações plasmáticas da Lp(a) são hereditárias, sendo o principal *locus* de controle codificado no gene LPA (*MIM 152200;ENSG 00000198670*) na cadeia inversa do cromossomo 6q27, que modula o componente apo(a) da Lp(a)³⁻⁵. Por razões etiológicas e fisiológicas desconhecidas, a apo(a), fração proteica específica da Lp(a), evoluiu a partir do gene do plasminogênio, por meio de duplicação e remodelação ao longo de milênios. Além dos seres humanos, a presença de uma proteína polimórfica possuindo propriedades imunológicas e massa molecular semelhante à apo(a) humana e/ou um gene homólogo a Lp(a) humana foi demonstrada em macacos do Velho Mundo. Comparações e pareamentos de extensas sequências genômicas nas espécies “com o gene apo(a)”, por exemplo em babuínos e humanos e “sem o gene apo(a)”, e nos roedores, indica

que, durante a evolução, a duplicação do gene do plasminogênio ocorreu. Em ambos os casos, isso levou à geração de uma molécula que pode se ligar tanto à lipoproteína LDL como à fibrina, proporcionando assim um exemplo convincente de evolução convergente. Em conjunto, os estudos apresentados por Boffelli *et al.*⁶ destacam a utilidade da análise genômica na compreensão da regulação do gene apo(a), bem como a sua história evolutiva. De forma interessante, o surgimento do gene apo(a) é datado de 40 milhões de anos, tempo da divergência dos macacos do Velho Mundo e do Novo Mundo⁷. Esta data coincide com a perda da síntese do ascorbato endógeno (vitamina C) por mutação gênica da gulonolactona-oxidase (GULO), fator enzimático fundamental para a síntese de vitamina C, deficiente nos humanos e em outros primatas⁸. Este fato levou à hipótese de que esses dois eventos evolutivos pudessem ter conexão. A perda de síntese endógena de ascorbato tornou os nossos antepassados susceptíveis ao escorbuto, uma condição caracterizada pelo comprometimento da síntese de colágeno e perda de integridade do tecido conjuntivo com a consequente ocorrência de hemorragias, a causa mais frequente de morte⁹.

Funções fisiológicas

A função fisiológica da Lp(a)/apo(a) ainda é desconhecida. Parece razoável afirmar que esta desempenha função dentro do sistema de coagulação, tendo em conta a elevada homologia entre a apo(a) e o plasminogênio. De fato, o gene LPA deriva de uma duplicação do gene de plasminogênio.

Considera-se que a lipoproteína(a) é catabolizada principalmente por caminhos hepáticos e renais, mas essas rotas metabólicas não parecem governar os níveis plasmáticos da Lp(a)

Outras funções têm sido relacionadas ao recrutamento de células inflamatórias por meio da interação com a integrina Mac-1 (mediador dos processos de inflamação que regula a adesão e migração de leucócitos), notadamente na angiogênese e na cicatrização de feridas. No entanto, os indivíduos sem Lp(a), ou com níveis baixos, parecem ser saudáveis. Deste modo, a presença de Lp(a) no plasma não é essencial, pelo menos sob condições ambientais normais. Uma vez que a apo(a)/Lp(a) derivou recentemente na evolução dos mamíferos - apenas os macacos do Velho Mundo e os seres humanos apresentam Lp(a) no seu plasma - sua função não pode ser vital, mas apenas evolutivamente vantajosa em certas condições ambientais, por exemplo, em caso de exposição a certas doenças infecciosas.

Estrutura química

Uma característica da apo(a) é a presença de estruturas em forma de laços ou roscas dinamarquesas chamadas *Kringles*. Os domínios *Kringles* são estruturas de trilhas triplas estabilizadas por ligações dissulfureto internas presentes também em outros componentes da cascata de coagulação, como plasminogênio, protrombina, uroquinase e alguns ativadores teciduais. O domínio serina-protease da apo(a) apresenta a substituição do aminoácido serina por arginina no sítio de ativação equivalente ao do plasminogênio. Desta forma, há um bloqueio na conversão da Lp(a) em protease ativa por ação do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), uroquinase ou estreptoquinase, como ocorre com o plasminogênio. Dos domínios *Kringles* da apo(a), um é semelhante ao *Kringle V* (KV) do plasminogênio,

com apenas 9% de substituição de aminoácidos; o outro, o *Kringle IV* (KIV), que está presente apenas uma vez na estrutura do plasminogênio, contém dez diferentes tipos na apo(a) (KIV tipo 1 a 10). Apenas o KIV tipo 2 ocorre de forma repetida na sequência da apo(a) e coincide em cerca de 84% com a sequência de aminoácidos do KIV no plasminogênio. Assim, o KV se apresenta como cópia única e o KIV repete-se de 10 a 40 vezes na estrutura da apo(a)¹⁰⁻¹².

Metabolismo

Notadamente, há dúvidas sobre onde apo(a) e apoB-100 se ligam para formar a Lp(a); se a ligação à apo(a) é reversível, permitindo que apo(a) se ligue a mais de uma lipoproteína apoB-100 durante a sua vida útil na circulação; e como Lp(a) ou apo(a) deixam a circulação. Acredita-se que as concentrações plasmáticas de Lp(a) são determinadas principalmente por taxas de síntese hepática de apolipoproteína(a). Embora o local de formação de Lp(a) não tenha sido definitivamente identificado, a evidência sugere que a apolipoproteína(a) aducta extracelularmente e covalentemente às lipoproteínas contendo apolipoproteína B100. Como as taxas de secreção hepática são mais baixas para isoformas de grandes apolipoproteínas(a), e como a maioria dos indivíduos são heterozigotos para duas isoformas diferentes, a isoforma menor geralmente predomina no plasma. Considera-se que a lipoproteína(a) é catabolizada principalmente por caminhos hepáticos e renais, mas essas rotas metabólicas não parecem governar os níveis plasmáticos da Lp(a)¹³⁻¹⁵.

As concentrações de Lp(a) variam muito na população, situando-se entre 0,1 a > 250 nmol/L. O sítio primário da síntese apo(a) é o fígado; entretanto, o local de montagem da apo(a) e da apolipoproteína B (apo B)-100 para formar partículas Lp(a) ainda não é claro, podendo ocorrer na superfície dos hepatócitos. Dados cinéticos em estudos de Su et al.¹⁶ propõem a visão mecanística de que a apoB recém-sintetizada, em vez de circular como LDL-apoB, é usada na formação de partículas Lp(a). Há evidências que sugerem que a taxa de formação de Lp(a), e não seu catabolismo, é o principal determinante de suas concentrações plasmáticas¹⁷.

Lp(a) como fator de risco da aterosclerose

Em 1989, o jovem médico Matthias Rath começou a trabalhar no Instituto Linus Pauling de Ciência e Medicina. Ele foi instigado pela crença de que quantidades elevadas de vitamina C e outras vitaminas abrandariam quaisquer complicações negativas, ao mesmo tempo que impediriam a instalação das doenças cardíacas. Formulou então a hipótese de que Lp(a) seria um substituto do ascorbato, sobretudo em seres humanos. As propriedades de Lp(a) compartilhadas com o ascorbato, de acordo com essa hipótese, seriam a

aceleração da cicatrização de feridas e outros mecanismos de reparo celular, como o fortalecimento da matriz extracelular e prevenção da peroxidação lipídica.

Associação com eventos cardiovasculares

Uma maior discriminação do risco cardiovascular é parcialmente possível pela aferição de variantes genéticas (*rs10455872* e *3798220*), que determinam a concentração sérica da Lp(a), bem como o tamanho das partículas Lp(a) pelas quantidades de cópias *Kringle IV* do tipo 2. A herdabilidade do fenótipo quantitativo de Lp(a), obtida com base em dados de inúmeros estudos com famílias e em gemelares, é excepcionalmente alta ($70 \geq 90\%$) em todas as populações estudadas¹⁸⁻²². Várias funções foram propostas para apo(a)/Lp(a) *in vitro*, o que pode explicar seu potencial patogênico também. Os componentes estruturais da partícula Lp(a) levaram à sugestão de que ela pode servir de ligação entre o transporte de colesterol e o sistema fibrinolítico, modulando a coagulação sanguínea e os processos fibrinolíticos. Alguns estudos mostraram que Lp(a) e apo(a) realmente têm efeito em muitas etapas envolvidas em cascatas de coagulação e fibrinólise em condições *in vitro*^{23,24}.

Os estudos epidemiológicos associando DAC a concentrações sanguíneas de lipoproteínas(a) relatam resultados conflitantes, variando de uma associação fortemente positiva à nenhuma associação em interessante meta-análise envolvendo vinte e sete estudos prospectivos, perfazendo um total de 5.436 casos de DAC, dos quais nove com pacientes com doença preexistente (diabetes ou doença renal crônica), em seguimento médio de 10 anos. A comparação dos indivíduos no tercil superior das medições basais da Lp(a) com as do tercil inferior em cada estudo, produziu uma razão de risco combinado de 1,6 (IC95% 1,4-1,8; $2p < 0,00001$), com achados semelhantes quando as análises foram restrita aos 18 estudos feitos com a população geral, taxa de risco combinada 1,7 (IC95% 1,4-1,9; $2p < 0,00001$), evidenciando clara associação entre Lp(a) e DAC²⁵.

Níveis elevados de Lp(a) podem promover a aterosclerose pela retenção de colesterol derivado da Lp(a) na camada média intimal, por meio do recrutamento de células inflamatórias e/ou pela ligação de fosfolípidos oxidados com características pró-inflamatórias. As ações pró-trombóticas e anti-fibrinolíticas da apolipoproteína(a) são expressas, por um lado, como inibição da fibrinólise, com o aumento da estabilização do coágulo, e, por outro, como coagulação aumentada por meio da inibição da via do fator tecidual.

Conclusões

A Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) avaliou criticamente o papel da Lp(a) como um fator de risco cardiovascular²⁹.

A seguir, 10 pontos para lembrar:

1. A Lp(a) é uma lipoproteína plasmática que consiste numa partícula de lipoproteína de baixa densidade rica em colesterol (semelhante ao LDL) com uma molécula de apolipoproteína B-100 em sua superfície, a qual está ligada, por ligação dissulfídica, a uma proteína adicional, a apolipoproteína(a).
2. A associação entre níveis elevados de Lp(a) e risco aumentado de doença cardiovascular (DCV)/doença arterial coronariana (DAC) é forte e específica e indica que níveis elevados de Lp(a), assim como de LDL, se correlacionam causalmente à DCV e DAC precoce.
3. Esta associação é contínua e não depende dos níveis de colesterol (HDL ou LDL). Após ajuste para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, para cada aumento de 3,5 vezes nos valores de Lp(a) acima da média, o risco relativo de um infarto não fatal ou de morte por doença coronariana é de 1,13 e para AVC isquêmico é de 1,10.
4. A Lp(a), em níveis elevados, tem atividade pró-trombótica e antifibrinolítica, em razão da ligação competitiva da apo(a) com o receptor do plasminogênio. A Lp(a) pode acelerar a aterosclerose porque, assim como o LDL, é pequena e rica em colesterol, sendo facilmente oxidada.
5. O genótipo apo(a) ou a isoforma apo(a) determinam a taxa de síntese e a extensão da Lp(a). Portanto, os níveis de Lp(a) e, conseqüentemente, o risco cardiovascular, são inversamente relacionados à extensão da apo(a).
6. A Lp(a) deve ser mensurada por meio de um ensaio com intensidade aumentada (por exemplo, Lp(a) massa). O valor médio para caucasianos é de 12mg/dL, para asiáticos, um pouco maior, para hispânicos, de 19mg/dL e para negros, de 39mg/dL. O percentil 80 para a população geral é de 50mg/dL.
7. O EAS recomenda o rastreamento da Lp(a) para pacientes com risco intermediário ou alto de DCV que apresentem DCV precoce, hipercolesterolemia familiar, história familiar de DAC precoce e/ou de elevação de Lp(a), doença cardiovascular recorrente apesar de tratamento com estatinas, risco $\geq 3\%$ em 10 anos para DCV fatal de acordo com as diretrizes europeias ou $\geq 10\%$ em 10 anos de acordo com as diretrizes americanas.
8. A niacina é capaz de reduzir a Lp(a) em 30 a 40%, de forma dose-dependente. Uma meta-análise dos estudos randomizados e controlados demonstrou que 1-3g/dia de niacina pode reduzir os eventos coronarianos maiores em 25% e o AVC em 26%.
9. O EAS recomenda níveis desejáveis de Lp(a) menores que 50mg/dL, como meta secundária, após a redução do LDL. O tratamento deve ser feito primariamente com niacina na dose de 1-3g/dia. Em casos extremos, a aférese de LDL pode ser eficaz na remoção de Lp(a).
10. Por causa do efeito benéfico da niacina no HDL e nos parâmetros não lipídicos, não é claro o real papel da diminuição da Lp(a) nos resultados dos desfechos.

Referências

- Berg K. A new serum type system in man--the lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59:369-82.
- Ehnholm, C., H. Garoff, O. Renkonen, and K. Simons. 1972. Protein and carbohydrate composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *Biochemistry.* 11: 3229-3232.
- Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, et al. The apolipoprotein (a) gene resides on human chromosome 6q26-27 in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet.* 1988;79:352-6.
- Drayna DT, Hegele RA, Hass PE, et al. Genetic linkage between lipoprotein(a) phenotype and a DNA polymorphism in the plasminogen gene. *Genomics.* 1988;3: 230-6.
- Lindahl G, Gersdorf E, Menzel HJ, Duba C, Cleve H, Humphries S, et al. The gene for the Lp(a)-specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum Genet.* 1989;81:149-52.
- Boffelli D, McAuliffe J, Ovcharenko D, Lewis KD, Ovcharenko I, Pachter L, et al. Phylogenetic shadowing of primate sequences to find functional regions of the human genome. *Science.* 2003; 299:1391-4.
- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987; 330:132-7
- Nishikimi M, Udenfriend S. Immunologic evidence that the gene for L-gulonolactone oxidase is not expressed in animals subject to scurvy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976; 73:2066-8.
- Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87:6204-7.
- Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilschmann N, and Seidel D. Structural relationship of an apolipoprotein(a) phenotype (570 kDa) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1987;368:1533-44.
- 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.
- Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989; 246(4932):904-10.
- Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, Brewer HB, Jr. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest.* 1994; 93:2758-63.
- Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15:167-74
- Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003; 49:1785-96.
- Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of Apo(a) and ApoB100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3267-76.
- Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F. Turnover of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest.* 1980; 65:1483-90.
- Schmidt K, Kraft HG, Parson W, Utermann G. Genetics of the Lp(a)/apo(a) system in an autochthonous Black African population from the Gabon. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:190-201.
- Kraft HG, Köchl S, Menzel HJ, Sandholzer C, Utermann G. The apolipoprotein(a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein(a) concentration. *Hum Genet.* 1992;90: 220-30.
- 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;90:52-60.
- Austin MA, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, and Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1992;51: 829-40.
- Rao F, Schork AJ, Maihofer AX, et al. Heritability of biomarkers of oxidized lipoproteins: twin pair study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:1704-11.
- Koschinsky ML. Novel insights into Lp(a) physiology and pathogenicity: more questions than answers? *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2006;6:267-78.
- Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J. Lipid Res.* 2015.
- Gurewich V, Mittleman M. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: is it a risk factor after all? *JAMA.* 1994; 271:1025-6.
- Barnathan ES. Has lipoprotein 'little' (a) shrunk? *JAMA.* 1993;270:2224-5.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82:57U-66U.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation.* 2000;102:1082-5.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al., on behalf of the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a Cardiovascular Risk Factor: Current Status *Eur Heart J.* 2010; Oct 21.

Risco cardiovascular no diabético



José Francisco Kerr Saraiva

MD, PhD, FACC, FESC - CREMESP 37527

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

Reconhecido problema de saúde pública, o diabetes *mellitus* (DM) é uma doença em franca expansão. O crescimento de hábitos sedentários aliado às mudanças de hábitos alimentares resultaram no aumento das taxas de sobrepeso e obesidade, que acometem mais da metade da população adulta no Brasil. O excesso de peso constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento do DM e contribui de forma decisiva para o aumento da incidência e prevalência da doença em nosso meio. Dados do estudo ELSA realizado com mais de 15000 trabalhadores de universidades brasileiras mostram números alarmantes não somente para sobrepeso e obesidade, mas também para o DM cuja incidência, nesse estudo, ultrapassou 20%. Estimativas do Ministério da Saúde e da IDF projetam uma população portadora de DM2 no Brasil acima de 15 milhões. Acredita-se que o DM acometa 350 milhões de pessoas ao longo do mundo, com uma projeção estimada para um aumento em dobro das mortes relacionadas ao DM entre 2005 e 2030. Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o diabetes encontra-se entre as quatro principais causas de morte no mundo. Ressalte-se que as

doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 80% das mortes de pacientes diabéticos, em sua maioria atribuídas à doença arterial coronariana que, conjuntamente ao acidente vascular encefálico, são responsáveis por 75% das mortes nessa população (Figura 1).

Além disso, nos últimos anos, tem-se reconhecido a relação entre diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca (IC). Os mecanismos que contribuem para este aumento de risco são multifatoriais e incluem a associação com outras patologias como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana. O DM também pode contribuir com disfunção miocárdica não relacionada à doença arterial coronariana ou à hipertensão arterial sistêmica, entidade denominada miocardiopatia diabética. A coexistência entre DM e IC está associada ao aumento da morbidade e mortalidade.

Em relação às alterações estruturais, são descritas três tipos de lesões histopatológicas no sistema cardiovascular associadas à DM: doença dos grandes vasos (macroangiopatia), causando aterosclerose e trombose de grandes artérias coronárias e cerebrais; doença dos

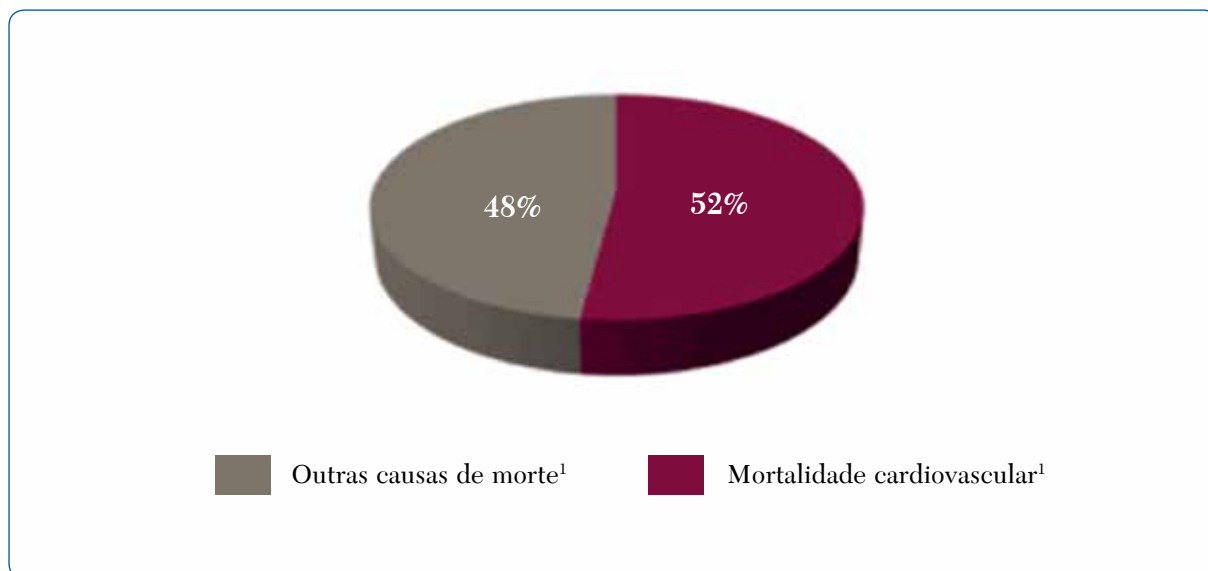


Figura 1. Mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de DM2.

Estes são, em linhas gerais, os pilares fisiopatológicos da relação entre o DM e os eventos coronarianos, principal causa de mortalidade prematura na população diabética

pequenos vasos (microangiopatia), com alterações no nível dos capilares intramiocárdicos, também responsável pela retinopatia, nefropatia e neuropatia; e miocardiopatia diabética, que cursa com modificações das fibras miocárdicas. Estão relacionados à etiologia dessas alterações a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, resistência à insulina, glicosilação de proteínas, aumento da agregação plaquetária e coagulopatia da DM. No aspecto metabólico, 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. Essa tríade basicamente caracterizada pela inflamação, aumento da agregação plaquetária além do adelgaçamento da cápsula fibrosa proporciona maior risco de rupturas e, quando aliada ao aumento do núcleo lipídico, aumenta a chance de estenose. Estes são, em linhas gerais, os pilares fisiopatológicos da relação entre o DM e os eventos coronarianos, principal causa de mortalidade prematura na população diabética. A progressão da doença guarda relação linear entre o tempo de duração do DM e o risco cardiovascular. Desde estágios precoces caracterizados pela intolerância à glicose consequente à resistência à insulina já se observam alterações vasculares como a disfunção endotelial e a atividade inflamatória, presentes em todos os estágios da progressão da doença aterosclerótica.

Evidências fundamentam a hipótese da existência de uma miocardiopatia associada ao DM, diferente da causada por injúria isquêmica, doença valvar ou congênita causada por alterações estruturais e metabólicas do miocárdio, com aumento da oxidação dos ácidos graxos livres e diminuição da utilização da glicose. O termo se refere a manifestações multifatoriais de disfunção ventricular esquerda, tanto sistólica quanto diastólica, causada pelo DM. Além disso, o aumento da massa ventricular esquerda é um fator de risco independente para IC e pode ocorrer a despeito da pressão arterial elevada em indivíduos portadores de DM2, podendo contribuir para a redução da complacência miocárdica.

Em relação à estratificação do risco cardiovascular, segundo as Diretrizes Brasileiras Conjuntas de DM e Risco Cardiovascular de 2017, os pacientes com diabetes tipos 1 e 2 são divididos em quatro grandes categorias de risco cardiovascular, a saber: baixo, intermediário, alto e muito alto. São considerados para cálculo do risco a idade, bem como a presença de estratificadores de risco (ER) (Tabela 1), presença de doença aterosclerótica subclínica (DASC) ou doença aterosclerótica clínica (DACL). As taxas de eventos cardiovasculares de

10 anos para os riscos baixo, intermediário, alto e muito alto foram, respectivamente, < 10, 10-20, 20-30 e > 30% (Tabela 2)

Em relação ao tratamento e prevenção de eventos cardiovasculares, sejam eles primários ou secundários, 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 DM. O tratamento farmacológico deve sempre ser realizado com base nas recomendações de mudança do estilo de vida. Essa abordagem deve se dar sobre múltiplos fatores de risco, dentre os quais se destacam o adequado controle glicêmico, a redução do colesterol e o controle da hipertensão arterial.

Dados do estudo STENO caracterizam a importância da abordagem multifatorial sobre o controle dos fatores de risco e a consequente redução de eventos cardiovasculares em uma população de alto risco (Figura 2).

Em conclusão, o diabetes *mellitus* 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. Mudanças do estilo de vida, associadas a estratégias terapêuticas agressivas, que permitam controle adequado da glicemia, hipertensão e dislipidemias, propiciam a prevenção de complicações do DM2, resultando não somente numa melhor qualidade de vida, mas também em uma maior sobrevida para essa população de muito alto risco.

Tabela 1. Estratificadores de risco (ER).

Idade > 49 anos para homens ou > 56 anos para mulheres
Duração do diabetes superior a 10 anos
História familiar de doença arterial coronária prematura
Presença de síndrome metabólica definida pelo IDF
Hipertensão arterial tratada ou não tratada
Tabagismo vigente
Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m ²
Albuminúria > 30 mg/g de creatinina
Neuropatia autonômica
Retinopatia diabética

Tabela 2. Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes.

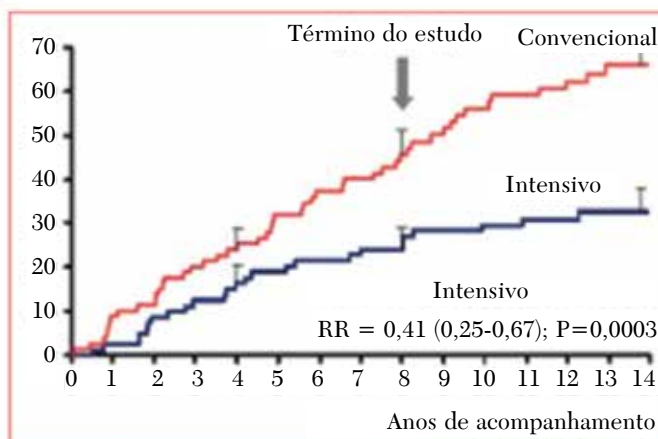
Categoria de risco	Taxa de evento de DAC em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	< 10	Homem < 38 Mulher <46 ³	Sem ER, DASC e DACL
Intermediário	10-20	Homem 38-49 Mulher 46-56	
Alto	20-30	Homem > 49 Mulher > 56 anos ou qualquer idade se ER ou DASC	ER, DASC Sem DACL
Muito alto	> 30	Qualquer idade se DACL	DACL

DAC: doença arterial coronária; ER: estratificadores de risco; DASC: doença aterosclerótica subclínica; DACL: doença aterosclerótica clínica.

STENO-2: Uma abordagem multifatorial pode melhorar os resultados CV em pacientes com DMT2

- ▶ O estudo Steno-2 comparou o controle intensivo de lípidos, pressão sanguínea e glicose com o controle convencional
- ▶ Durante 13,3 anos de acompanhamento, a terapia intensiva reduziu significativamente os eventos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares
(morte por eventos CV, IM, acidente vascular cerebral ou amputação devido à isquemia)



Gaede P. N Engl J Med 2008; 258:580-591.

Figura 2. Estratégias terapêuticas no dm tipo 2.

Literatura recomendada

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
2. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 January 12; 371(9607):117-25.
3. Faludi A, Izar MC, Saraiva J, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2017.



¡Buen camino!

Uma reflexão sobre o caminho de Santiago de Compostela

Ana Carolina de Assis

Jornalista

A madrugada ainda se estende em silêncio e palidez, os cílios se separam ansiosos para o primeiro dia de jornada, pela pouca luz, observa os beliches que preenchem a acomodação. O que faço aqui? Questiona ao eco. Alguns ruídos respeitosos saem da mochila de outros peregrinos, alcança sua fina toalha de acampamento e, antes de chegar aos chuveiros, a baixa temperatura se faz notar. Escova os dentes, recolhe o saco de dormir, veste o peso da mochila, encontra seu cajado de fibra de carbono, muito mais leve do que o que os antigos talhavam em madeira, e parte.

O caminho de Santiago é, na verdade, o destino, ou o propósito, por assim dizer. É nele que conseguimos nos distanciar do percurso do dia a dia traçado pela vida, aquietar a voz da mente e viver a paisagem, perceber que os problemas são menos estressantes do que permitimos e o amor maior do que normalmente enxergamos

Atravessa a praça do vilarejo, reverencia a cruz da igreja, preenche o coração com o vazio de expectativas, o mundo todo parece dormir, a bruma camufla a ponte que corta o pequeno rio, construída em pedras, traçada em arco, o tempo já não se distingue no cenário. Na primeira curva, avista um peregrino que caminha distante, sente um certo alívio - não tão só, não tão longe, essa é a direção. Pouco a pouco, as cores nascem do chão, da poeira vermelha da estrada, do ocre da margem, do cintilante do céu. Como é sublime ver os primeiros raios de luz fresca, o começo do dia, a calmaria. Cada minuto merece ser apreciado com intensidade, as tonalidades se transformam exatamente no ritmo que deve ser, se fosse um ínfimo mais rápido, ou mais lento, a sensação é de que os olhos humanos não poderiam acompanhar. Logo os passarinhos anunciam: há um dia todo para caminhar.

“A melhor parte da viagem é o caminho, não o destino”. Com muitas versões diferentes, em algum momento, já escutamos essa premissa. Sabedoria que vaga e perpetua, dizemos sem saber, ou por experiência adquirida. No caminho de Santiago de Compostela, pode ser levada ao seu sentido literal, é o caminho, o percurso, a peregrinação que atrai, há séculos e séculos, transeuntes de todas as partes do mundo.

A ironia é que nos damos conta da importância do caminho quando chegamos ao destino, é nesse momento que observamos com mais clareza. As pequenas dádivas parecem maiores e as intempéries menores. Gratos, com um pouco mais de barba ou cabelo, alguma bolha no pé ou ligeira lesão, pele exposta ao

tempo, quilos a menos e sorriso largo, o corpo transformado e o espírito mais leve, chegamos até lá. Católicos, cristãos, budistas ou ateus, na faixa dos 20 ou dos 60, aventureiros ou não, todos buscam o próprio caminho.

O caminho de Santiago é, na verdade, o destino, ou o propósito, por assim dizer. É nele que conseguimos nos distanciar do percurso do dia a dia traçado pela vida, aquietar a voz da mente e viver a paisagem, perceber que os problemas são menos estressantes do que permitimos e o amor maior do que normalmente enxergamos... De repente, as coisas não estão tão desarmônicas como parecem, é no contraste que existe um balanço, uma lei natural que nos rege e, se há observação e consciência, nos liberta.

Também podemos nos deparar com nossas feridas, nossas sombras deformes. Fato é que a atmosfera que permeia anos a fio a terra da estrada é rezada, pessoas caminhando com consciência pela cura, pela sabedoria, pela superação e por tantos outros motivos pessoais, motivos esses intencionados, passo a passo. Essa andança secular emerge da terra aos pés dos peregrinos que por ali enveredam mais uma vez, e pela primeira vez. Há



TURISMO

Sendo uma das formas mais baratas de conhecer a Espanha, o percurso vai além de uma viagem, é uma jornada e, para vivenciar o caminho, requer persistência e coragem



desencontros, mas há mais gentilezas. Há jejum, mas há mesa farta, boa comida e vinho para aquecer o coração. Há resignação e silêncio, mas há troca e palavra. Há também presença e olhar. Nem tudo se refere a você, mas com certeza você tem um espaço no todo. O caminho cria a oportunidade de viver e não apenas ocupar esse espaço. Traz a capacidade de recuperar a satisfação na simplicidade de um copo d'água. É um despegar do que temos em busca do que somos. E essa é uma das lições que encontramos, descartar aquilo que nos pesa também no espírito e carregar o essencial.

Existem vários caminhos que levam a Santiago, mas o mais tradicional é o que cruza os Pirineus e se inicia na Espanha a partir de Roncesvalles, o chamado Caminho Francês, pelo qual se atravessam cinco comunidades autônomas espanholas – Navarra, Aragón, La Rioja, Castilla y León e Galícia –, num total de 900 quilômetros, seguindo por lugares como Pamplona, Puente de la Reina, Logroño, Burgos, parando em cada pequena cidade da Galícia.



São cerca de 30 dias para chegar à Catedral, o destino final e permanente do Caminho, erguida sobre o local onde foram achadas as relíquias de Tiago, um dos 12 apóstolos de Cristo. Desde 1128, a estrutura foi sendo melhorada, como ocorreu com as torres barrocas do século 17. Entre as tradições, os peregrinos costumam abraçar o santo, mas é de praxe assistir à missa dos peregrinos, todo santo dia, ao meio-dia e às 19h30, e se benzer no botafumeiro, imenso porta-incenso (o atual tem 1,60 metro de altura e pesa 80 quilos) balançado por seis homens, com a ajuda de cordas, de um lado para o outro da Catedral.

A vieira, símbolo da peregrinação, é típica das praias da região da Galícia e era levada como prova de que o peregrino tinha chegado até o final, visto que, ao longo da Idade Média, não havia um documento com a palavra Compostela impressa e assinada pela igreja. Depois de alcançar Santiago, os peregrinos caminhavam mais 3 dias até Finisterre, escolhiam uma bela vieira e a levavam no caminho de volta. O artefato era útil para tomar água, comer, e suas bordas afiadas serviam também para cortar alimentos. Atualmente o peregrino recebe um certificado da igreja com seu nome em latim.

Sendo uma das formas mais baratas de conhecer a Espanha, o percurso vai além de uma viagem, é uma jornada e, para vivenciar o caminho, requer persistência e coragem. Duas pessoas podem fazer o mesmo percurso, um caminho será diferente do outro, mas o desafio será encontrar um peregrino que não carregue o caminho em um canto especial do coração.

As informações são volumosas, há guias especializados, sites, dicas, fóruns. Uma ótima referência é a ACACS-SP Associação de Confrades e Amigos do Caminho de Santiago de Compostela, localizada em São Paulo, no bairro da Vila Mariana. O *Estadão online* tem uma página no portal dedicada aos interessados e peregrinos “Tudo sobre o caminho de Santiago”. Se sentir o chamado, lembre-se: as setas amarelas indicam a direção, e *¡Buen camino!*

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

ROSUVASTATINA
- A ESTATINA
MAIS POTENTE
NA REDUÇÃO DE
LDL-C¹⁻³

BIOEQUIVALÊNCIA⁵

UMA DAS
ROSUVASTATINAS
MAIS PRESCRITAS
PELA CLASSE
MÉDICA⁴

PREÇO
ACESSÍVEL⁵

PROPORCIONA
EDUCAÇÃO
MÉDICA
CONTINUADA

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 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 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 miopia, 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. "Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose." Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4 Supl.):31-22. 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.

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

torrent
PHARMA

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