



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RISCO GLOBAL CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**António de Ramirez Garcia Versos Cravino**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2013**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RISCO GLOBAL CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**António de Ramirez Garcia Versos Cravino**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor António Cunha Monteiro**

**Outubro de 2013**

Ao meu avô Zé, a toda a minha família e amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero começar por agradecer aos meus pais e aos meus irmãos por todo o apoio e ajuda que me deram, por nunca terem deixado de acreditar nas minhas capacidades e por me terem ensinado que o mais importante na vida são as pessoas que nos rodeiam.

Agradeço a Deus por me ter abençoado este meu percurso na faculdade pelos excelentes professores e colegas que encontrei tanto na Egas Moniz como na Universidade de Milão: a vossa formação e valores que me transmitiram serão lembrados para sempre.

Agradeço a toda a minha família e amigos por terem acompanhado o meu percurso académico e por me terem ajudado naquilo que fosse possível.

Ao meu orientador, o Professor Doutor António Cunha Monteiro, agradeço-lhe pela amizade, apoio e dedicação que demonstrou não só durante este período mas também ao longo da minha vida académica.

## **RESUMO**

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo e a OMS estima que em 2030 o número de pessoas que morrerão por doenças cardiovasculares atingirá os 23,3 milhões ao ano, devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, continuando esta a ser a principal causa de morte e de incapacidade física no mundo. Em Portugal a incidência tem vindo a diminuir, mas o nosso país tem a taxa de mortalidade por AVC mais elevada da União Europeia, afectando principalmente a população com mais de 75 anos.

A prevalência dos factores de risco cardiovasculares modificáveis, tais como a obesidade e a síndrome metabólica, a hipertensão arterial, a dislipidémia, a diabetes mellitus e o tabagismo, tem aumentado, assim como o aparecimento muito frequente de indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovasculares. Por estas razões, e pelo facto das doenças cardiovasculares terem uma natureza multifactorial, surgiu a necessidade de avaliar o risco global da morbilidade e mortalidade nos indivíduos considerados em risco de desenvolver um evento cardiovascular.

Nesse sentido, surgiu o conceito de risco global cardiovascular que tem como principal objectivo a prevenção primária, que nos permite como profissionais de saúde quantificar o risco e identificar as pessoas com um risco elevado, assim como, avaliar a necessidade de uma intervenção farmacológica e modular a sua intensidade e motivar os indivíduos para o cumprimento dos objetivos propostos.

O farmacêutico está numa posição privilegiada na redução dos factores de risco cardiovasculares através dos cuidados farmacêuticos prestados na farmácia comunitária, que têm sido úteis tanto no aconselhamento terapêutico como no acompanhamento da terapêutica não farmacológica.

**Palavras-chave:** doença cardiovascular, factor de risco, papel do farmacêutico, risco global.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are the main cause of death in the world and the WHO estimates that in 2030 the number of people who die from cardiovascular disease will reach 23.3 million due to the growth and aging of population. It will continue to be the main cause of death and disability in the world. In Portugal, the incidence has been declining; nevertheless, Portugal has the highest death rate from stroke in the European Union and it affects mainly the population over 75 years old.

The prevalence of cardiovascular modifiable risk factors, such as obesity and metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and smoking has increased, especially in patients that have multiple cardiovascular risk factors. Since cardiovascular diseases have a multifactorial nature, the need to assess the overall risk of morbidity and mortality has emerged in individuals that were considered to be at risk of developing a cardiovascular disease.

To avoid the situation mentioned above, we, as health professionals, created the concept of “global cardiovascular risk”, which allowed us to quantify the risk of global cardiovascular. It also allowed us to identify people that are likely to have a cardiovascular disease, so that we can do a pharmacological intervention and help them to achieve the proposed objectives.

The pharmaceutical care provided in the community pharmacies allowed to reduce the cardiovascular risk factors previously mentioned. Pharmacists have an important role in therapeutic counseling and in the follow-up of non-pharmacological therapy.

**Keywords:** cardiovascular disease, global risk, risk factor, role of pharmacist.

## ÍNDICE GERAL

	Página
Dedicatória .....	2
Agradecimentos .....	3
Resumo .....	4
Abstract .....	5
Índice de figuras .....	7
Índice de tabelas .....	9
Lista de abreviaturas .....	10
<b>1. Introdução</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Factores de risco cardiovasculares</b> .....	<b>17</b>
2.1 Hipertensão arterial .....	19
2.2 Diabetes mellitus .....	26
2.3 Tabagismo .....	31
2.4 Dislipidémia .....	34
2.5 Sedentarismo .....	40
2.6 Obesidade/Excesso de peso .....	42
2.7 Síndrome metabólica .....	48
2.8 Hiperuricémia .....	50
2.9 Factores não modificáveis .....	52
<b>3. Avaliação do risco da morbilidade e mortalidade cardiovascular</b> .....	<b>53</b>
<b>4. Papel do farmacêutico</b> .....	<b>58</b>
<b>5. Conclusão</b> .....	<b>62</b>
Bibliografia .....	64
Anexos .....	81

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
<b>Figura 1</b>	Causas de mortalidade no sexo masculino na Europa ..... 13
<b>Figura 2</b>	A evolução contínua da doença cardiovascular ..... 18
<b>Figura 3</b>	Prevalência global de HTA no sexo masculino em idades superiores a 25 anos ..... 19
<b>Figura 4</b>	Factores envolvidos no controlo da pressão arterial ..... 21
<b>Figura 5</b>	O sistema renina-angiotensina-aldosterona ..... 23
<b>Figura 6</b>	Mecanismos envolvidos na relação entre hipertensão e aterosclerose ... 24
<b>Figura 7</b>	Relação entre a doença cardiovascular e o risco de mortalidade ..... 25
<b>Figura 8</b>	Prevalência da diabetes em Portugal por sexo e escalar etário – 2011 .. 26
<b>Figura 9</b>	Risco de diabetes mellitus de tipo 2 de acordo com as combinações de vários factores ..... 27
<b>Figura 10</b>	Taxa de incidência de eventos cardiovasculares em homens e mulheres com e sem diabetes mellitus ..... 27
<b>Figura 11</b>	Etiologia e fisiopatologia da diabetes mellitus de tipo 2 ..... 28
<b>Figura 12</b>	Modificações metabólicas associadas à diabetes mellitus ..... 30
<b>Figura 13</b>	Mecanismos fisiopatológicos do tabaco ..... 34
<b>Figura 14</b>	Prevalência dos níveis elevados de colesterol total (>190 mg/dL) em adultos de sexo masculino com idade superior a 25 anos ..... 36
<b>Figura 15</b>	Efeitos da LDL oxidada sobre as células vasculares ..... 38
<b>Figura 16</b>	Fases de desenvolvimento da lesão aterosclerótica ..... 38
<b>Figura 17</b>	Contribuição relativa do colesterol LDL e HDL para o risco de doença coronária, de acordo com o estudo PROCAM ..... 39

<b>Figura 18</b>	Relação entre as alterações nos níveis de colesterol HDL com o risco cardiovascular do estudo PROCAM em indivíduos nos decis mais altos e mais baixos para o risco cardiovascular .....	39
<b>Figura 19</b>	Prevalência da actividade física insuficiente em adultos de sexo masculino com idade superior a 15 anos .....	40
<b>Figura 20</b>	Prevalência europeia de sedentarismo nos adultos .....	41
<b>Figura 21</b>	Prevalência de excesso de peso nas várias regiões da OMS em adultos com idade superior a 20 anos .....	43
<b>Figura 22</b>	Prevalência de obesidade nas várias regiões da OMS em adultos com idade superior a 20 anos .....	43
<b>Figura 23</b>	Taxas de excesso de peso em alguns países da OCDE .....	44
<b>Figura 24</b>	O tecido adiposo visceral e o risco cardiovascular .....	47
<b>Figura 25</b>	Os mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica .....	49
<b>Figura 26</b>	Mecanismos pelos quais o ácido úrico desencadeia a doença cardiovascular e renal e a hipertensão .....	51

## ÍNDICE DE TABELAS

	Página
<b>Tabela 1</b>	Principais causas de carga de doença no mundo em todas as faixas etárias - 2004 ..... 14
<b>Tabela 2</b>	Factores de risco associados às doenças cardiovasculares ..... 16
<b>Tabela 3</b>	Classificação dos vários factores de risco ligados às DCV ..... 17
<b>Tabela 4</b>	Definição e classificação dos vários níveis de pressão arterial (mmHg) 20
<b>Tabela 5</b>	Valores de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos recomendados pelo NCEP para o adulto ..... 35
<b>Tabela 6</b>	Classificação do peso corporal em adultos de acordo com o índice de massa corporal ..... 45
<b>Tabela 7</b>	Incidência de factores de risco e eventos cardiovasculares de acordo com o IMC ..... 48
<b>Tabela 8</b>	Critérios para o diagnóstico e definição de factores de risco para a síndrome metabólica, de acordo com a OMS e o NCEP ATP III ..... 49
<b>Tabela 9</b>	Risco relativo de mortalidade cardiovascular de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus (DM) e síndrome metabólica (Sind. Met.) ..... 50
<b>Tabela 10</b>	Características dos sistemas de estimativa de risco de Framingham e de SCORE ..... 55
<b>Tabela 11</b>	Estratificação do risco cardiovascular ..... 57
<b>Tabela 12</b>	Quantificação do risco cardiovascular nas idades mais jovens ..... 57
<b>Tabela 13</b>	Valores de referência para a prevenção primária da doença cardiovascular ..... 60

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	–	Acidente vascular cerebral
CID	–	Classificação Internacional de doenças
DALY	–	Anos de vida ajustados à incapacidade ( <i>Disability adjusted life years</i> )
DC	–	Débito cardíaco
DCV	–	Doença cardiovascular
DGS	–	Direcção-Geral da Saúde
DM	–	Diabetes mellitus
DPOC	–	Doença pulmonar obstrutiva crónica
eNOS	–	Óxido nítrico endotelial sintase ( <i>Endothelial nitric oxide synthase</i> )
FR	–	Factor de risco
GLUT	–	Transportador de glucose ( <i>Glucose transporters</i> )
HDL	–	Lipoproteína de alta densidade ( <i>High density lipoprotein</i> )
HTA	–	Hipertensão arterial
ICAM	–	Moléculas de adesão intercelulares ( <i>Intercellular Adhesion Molecule</i> )
IL-6	–	Interleucina-6
IMC	–	Índice de massa corporal
IR	–	Insuficiência renal
LDL	–	Lipoproteína de baixa densidade ( <i>Low density lipoprotein</i> )
LPR	–	Radical peróxido lipídico ( <i>Lipid peroxide radical</i> )
LSO	–	Lesão subclínica de um órgão

LDL-OX	–	Lipoproteína de baixa densidade oxidada ( <i>Oxidized low density lipoprotein</i> )
MCP	–	Proteína quimiotáctil dos monócitos ( <i>Monocyte chemoattractant protein</i> )
NaCl	–	Cloreto de sódio
NCEP ATP III	–	<i>National cholesterol education program Adult treatment panel III</i>
OCDE	–	Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económico
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PA	–	Pressão arterial
PAI-1	–	Inibidor do activador do plasminogénio ( <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> )
PCR	–	Proteína C-reativa
PROCAM	–	<i>Prospective cardiovascular munster</i>
RAA	–	Renina-angiotensina-aldosterona
RP	–	Resistência periférica
ROS	–	Espécies reactivas de oxigénio ( <i>Reactive oxygen species</i> )
SCORE	–	<i>Systematic coronary risk evaluation</i>
SIDA	–	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNS	–	Sistema nervoso simpático
TFG	–	Taxa de filtração glomerular
TG	–	Triglicéridos
TNF- $\alpha$	–	Factor de necrose tumoral ( <i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i> )
VIH	–	Vírus da imunodeficiência humana

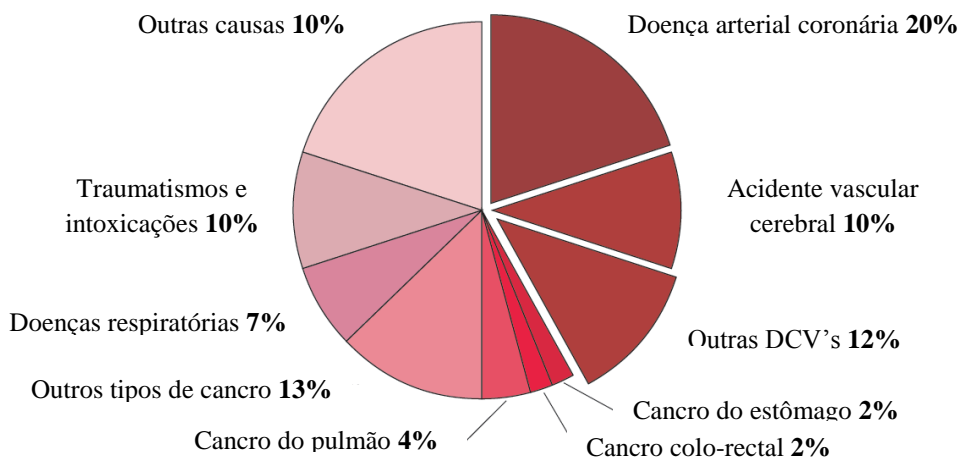
- VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade (*Very low density lipoprotein*)
- WHO – *World Health Organization*

## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares são actualmente as principais causas de morte no mundo, representando cerca de 30% da mortalidade total, sendo que 51% destas mortes ocorrem devido a acidentes vasculares cerebrais e 45% a insuficiências cardíacas (WHO, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (2011) estima que em 2030 o número de pessoas que morrerão por doenças cardiovasculares atingirá os 23,3 milhões ao ano, devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, continuando esta a ser a principal causa de morte e de incapacidade física no mundo, especialmente nos países de baixo e intermédio rendimento, evidenciando que esta doença está a progredir para níveis muito elevados. Por essa razão, é necessário uma maior intervenção dos vários profissionais de saúde nos factores de risco associados a estas doenças, visto que nos últimos 30 anos ocorreu uma diminuição de 50% de mortes por doença arterial coronária através da prevenção, detecção e tratamento dos factores de risco cardiovasculares (Viera & Sheridan, 2010).

A nível europeu, as DCV, nomeadamente a doença isquémica cardíaca e o acidente vascular cerebral, são as principais causas de morte nas mulheres e nos homens, com excepção na Holanda, Espanha, França e Eslovénia, causando mais de 4 milhões de mortes por ano (Figura 1) (Nichols *et al.*, 2012). A mortalidade associada a estas doenças, principalmente na faixa etária anterior aos 65 anos, tem tendência para aumentar nos países da Europa de Leste e Central, ao contrário dos países europeus mais desenvolvidos (Norte, Oeste e Sul da Europa), onde a mortalidade é mais reduzida (Macedo *et al.*, 2008).



**Figura 1:** Causas de mortalidade no sexo masculino na Europa (Modificado de Nichols *et al.*, 2012)

Desde 1990 que a incidência das DCV tem vindo a diminuir no nosso país (de 44,2% para 32,3%), mas apesar disso as doenças cardiovasculares, nomeadamente a doença cerebrovascular, continuam no entanto a ser as principais causas de morte em Portugal, especialmente na população portuguesa com mais de 75 anos (Pereira *et al.*, 2012). Portugal tem a taxa de mortalidade por AVC mais elevada da União Europeia, ao contrário da taxa de mortalidade por doença isquémica cardíaca que é inferior à média europeia (WHO, 2011).

Além da mortalidade, a morbilidade associada às DCV também é elevada, principalmente na Europa de Leste (Perk *et al.*, 2012). Este factor traduz-se no elevado peso que as DCV têm na economia europeia, pois são uma das principais causas de incapacidade física e de hospitalização (Macedo *et al.*, 2008), representando um custo total de quase 170 mil milhões de euros por ano, quer sejam os custos relacionados com os serviços de saúde, quer como uma perda da produtividade global. Em Portugal, a doença isquémica cardíaca e a doença cerebrovascular representam, respectivamente, 1,7% e 1,2% do total de gastos em saúde (Gray *et al.*, 2006).

Dois dos indicadores utilizados para avaliar a morbilidade são os anos de vida ajustados à incapacidade (DALY), que representam a perda equivalente a um ano de vida saudável, e a carga da doença que basicamente agregam informações de vários indicadores. A doença isquémica cardíaca e a doença cerebrovascular estão entre as dez principais causas de carga de doença no mundo, estando presentes nos países de elevado, intermédio e baixo rendimento, responsáveis por 62,6 e 46,6 DALY's, respectivamente (Tabela 1) (Mathers *et al.*, 2008).

**Tabela 1:** Principais causas de carga de doença no mundo em todas as faixas etárias – 2004  
(Modificado de Mathers *et al.*, 2008)

	<b>Doença ou lesão</b>	<b>DALY's (milhões)</b>	<b>% total de DALY's</b>
<b>1</b>	Infecções do tracto respiratório inferior	94,5	6,2
<b>2</b>	Doenças diarreicas	72,8	4,8
<b>3</b>	Doença depressiva unipolar	65,5	4,3
<b>4</b>	<u>Doença isquémica cardíaca</u>	62,6	4,1
<b>5</b>	VIH/SIDA	58,5	3,8
<b>6</b>	<u>Doença cerebrovascular</u>	46,6	3,1
<b>7</b>	Prematuridade ou nascimentos de baixo peso	44,3	2,9
<b>8</b>	Asfixia ou traumatismo à nascença	41,7	2,7
<b>9</b>	Acidentes de viação	41,2	2,7
<b>10</b>	Infecções neonatais	40,4	2,7

Embora Mathers *et al.* (2008) projectem para 2030 uma redução de 10% dos DALY's globais, a doença isquémica cardíaca e a doença cerebrovascular irão subir e passar a ocupar o segundo e o quarto lugar, respectivamente.

As causas subjacentes a esta mortalidade e morbidade são influenciadas pelos hábitos individuais e colectivos, sendo por isso necessário que as doenças cardiovasculares sejam uma prioridade, no sentido de se implementarem de medidas de prevenção e promoção da saúde, que possam ser aplicadas a fim de trazerem uma mudança que irão reduzir os riscos e os custos de saúde, e assim evitarem as doenças e a morte prematura (Mafra & Oliveira, 2008; Cooney *et al.*, 2009; Silva, 2010).

Pela sua alta prevalência, génese multifactorial e pelo seu extenso processo evolutivo, o conceito de risco global cardiovascular é de extrema importância porque permite-nos ter uma visão mais clara da patogénese, tratamento e prevenção das DCV (Lessa *et al.*, 2004). Por essa razão, as directrizes actuais têm-se focado no impacto do conjunto dos factores de risco cardiovascular que estão simultaneamente presentes no mesmo indivíduo, ao contrário de um só factor isolado (Perk *et al.*, 2012).

Visto que o conceito de risco envolve um certo grau de incerteza pois são de tipo probabilístico, houve a necessidade de os estratificar. Assim, entende-se por risco global cardiovascular absoluto a probabilidade de desenvolver, num determinado período de tempo, um evento cardiovascular fatal a 10 anos, ao contrário do risco relativo que consiste no “quociente entre o risco absoluto de um indivíduo com os indivíduos de baixo risco”, ou seja, os que têm um perfil de risco mais favorável (DGS, 2007, p. 3).

Para incrementar o conceito de risco global, o estudo de Framingham teve um papel fulcral porque foi pioneiro na identificação dos factores de risco associados às DCV e na sua estratificação, criando uma escala para estimar o risco, permitindo assim classificar os indivíduos em três níveis: baixo, médio e alto risco, sendo por isso um guia para a prevenção primária (Lotufo, 2008). Conhecendo as várias etiologias patológicas, permite-nos identificar os factores de risco associados às doenças cardiovasculares e assim avaliar o risco populacional e individual, de acordo com as suas manifestações clínicas (Bitton & Gaziano, 2010).

As DCV têm uma evolução patológica complexa porque possuem uma base aterosclerótica, que inclui o cérebro, a circulação periférica e o coração, e está associada

a diversos factores de risco (Oparil *et al.*, 2003) que de acordo com a “Carta Europeia para a Saúde do Coração” (2007), podem ser divididos em quatro classes (Tabela 2):

**Tabela 2:** Factores de risco associados às doenças cardiovasculares (Modificado de European Society of Cardiology, 2007)

<b>Biológicos</b>	<b>Associados ao estilo de vida</b>	<b>Outros factores modificáveis</b>	<b>Factores não modificáveis</b>
Hipertensão arterial	Consumo de tabaco	Rendimentos	Idade
Hiperglicemia	Dieta pouco saudável	Educação	Sexo
Hipercolesterolemia	Consumo excessivo de álcool	Condições de vida	História familiar
Excesso de peso/ obesidade	Sedentarismo	Condições de trabalho	Etnia

É importante que todos os factores de risco sejam discutidos tanto a nível individual como a nível global, porque de acordo com Lessa *et al.* (2004), quanto maior a associação de factores de risco no indivíduo, maior será a probabilidade de ocorrer um evento cardiovascular, pois eles tendem-se a agrupar podendo interagir entre eles de forma exponencial e assim, modificando esses factores, conseguimos alterar a sua evolução, reduzindo a mortalidade e também a morbidade (Mafra & Oliveira, 2008; Gama *et al.*, 2010).

Das várias consequências que podem surgir advindo dos diferentes factores de risco ligados às DCV estão, por exemplo, as doenças hipertensivas, as doenças isquémicas, as doenças cerebrovasculares, a doença cardíaca pulmonar, as doenças das artérias, das arteríolas e dos capilares e ainda das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos (WHO, 2010), todas elas classificadas de acordo com a CID relativamente às doenças do aparelho circulatório.

Ao longo deste trabalho, irei abordar os vários processos fisiopatológicos de cada factor de risco ligado ao aparecimento de uma DCV, referindo a sua contribuição para o desenvolvimento da doença e, através do cálculo do risco global cardiovascular, mostrar as várias formas de como o farmacêutico pode intervir no controlo efectivo dos factores de risco, motivando os indivíduos a adoptarem estilos de vida saudáveis.

## 2. Factores de risco

Com o aparecimento da sociedade industrial no início do século XX, ocorreu um aumento na prevalência de certos factores de risco cardiovasculares como a obesidade e a síndrome metabólica, a hipertensão arterial, a dislipidémia, a diabetes mellitus e o tabagismo, assim como o aparecimento muito frequente de indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovasculares, com o conseqüente agravamento do seu prognóstico (Monteiro, 2010).

Na prevenção de certas doenças, o conceito de factor de risco tornou-se fulcral na prática clínica pois conhecendo as suas potencialidades, fornece-nos informações essenciais que conseguem intervir na saúde de um certo indivíduo ou de uma população em geral. Estes factores de risco podem assim intervir de várias formas: determinar a etiologia, prever, diagnosticar e prevenir uma doença (Vaz *et al.*, 2005).

A primeira definição de factor de risco surgiu no estudo de Framingham que refere que “um factor de risco é uma característica inata ou adquirida de um indivíduo, que se associa ao aumento da probabilidade de este vir a sofrer ou falecer de determinada doença ou condição” (Wilson *et al.*, 1998, p. 1839).

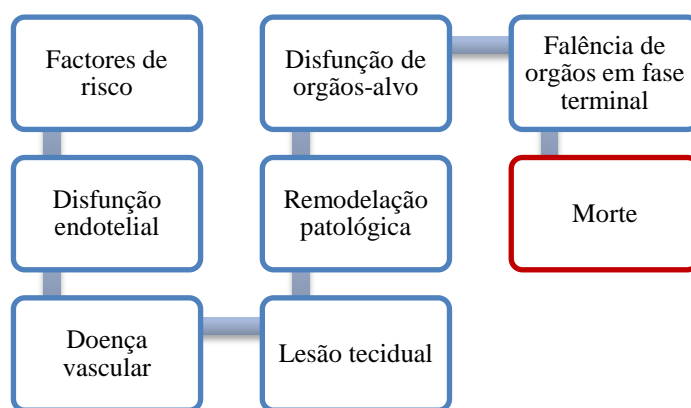
Em 1999 a Associação Americana do Coração conjuntamente com o Colégio Americano de Cardiologia lançou uma declaração para os profissionais de saúde, na qual divide os vários factores de risco ligados às doenças cardiovasculares em três grandes grupos: os factores de risco *major* independentes, cuja relação entre eles e as DCV foi elucidada pelo estudo de Framingham, demonstrando o seu poder de predição de risco; os factores de risco condicionantes, aqueles que estão associados com o aumento do risco embora as suas contribuições causais não tenham sido bem estudadas, e os factores de risco predisponentes que tendem a agravar os factores de risco independentes (Tabela 3) (Fuster *et al.*, 1999).

**Tabela 3:** Classificação dos vários factores de risco ligados às DCV (Modificado de Fuster *et al.*, 1999)

	Outros factores de risco	
FR <i>major</i> independentes	FR condicionantes	FR predisponentes
Tabaco	Níveis elevados de TG	Obesidade
Hipertensão arterial	Partículas de LDL pequenas	Obesidade abdominal
Hipercolesterolemia	Níveis elevados de homocisteína	Fraca actividade física
Baixo nível de HDL	Níveis elevados de lipoproteína	História familiar de DCV
Diabetes mellitus	Factores protrombóticos	Características étnicas
Idade	Marcadores de inflamação (PCR)	Factores psicossociais

A classificação mais actual e completa dos factores de risco ligados às DCV vem da Sociedade Europeia de Cardiologia (2007), através da “Carta Europeia para a Saúde do Coração”, que os divide em 4 categorias: biológicos, associados ao estilo de vida e outros factores modificáveis, que são aqueles em que numa perspectiva de prevenção podemos actuar e corrigir, e finalmente os factores não modificáveis que não são passíveis de intervenção.

Cerca de 75% das doenças cardiovasculares são devidas a factores de risco modificáveis, ou seja, através de uma prevenção, tratamento ou controlo (Aguiar, 2010), consegue-se interromper a cadeia de eventos responsáveis pelo agravamento das DCV (Figura 2), e conseqüentemente diminuir a sua morbidade e mortalidade (Mukhopadhyay *et al.*, 2011), porque, embora ocorram em idades mais avançadas, todos os factores de risco são importantes a partir da adolescência (Vaz *et al.*, 2005).

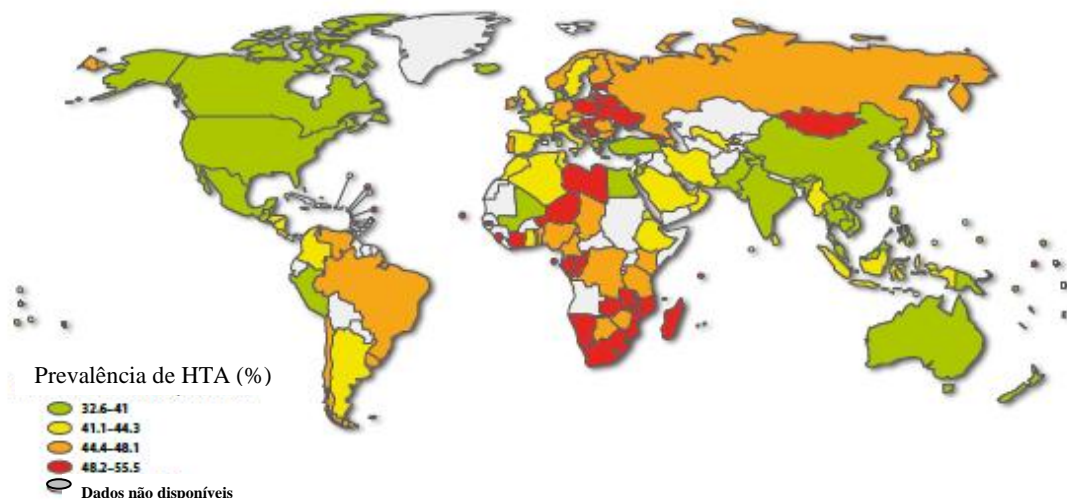


**Figura 2:** A evolução contínua da doença cardiovascular (Modificado de Mukhopadhyay *et al.*, 2011)

Pelo facto de os factores de risco se agregarem com uma elevada frequência, potenciando exponencialmente o risco total de desenvolver eventos cardiovasculares agudos, e por algumas patologias possuírem longos períodos de latência (Lessa *et al.*, 2004; Vaz *et al.*, 2005; Mukhopadhyay *et al.*, 2011), torna-se difícil estudá-los individualmente. Contudo, em termos de mortalidade, o principal factor de risco global cardiovascular é a hipertensão arterial (13%), seguido pelo tabagismo (9%), a diabetes mellitus (6%), o sedentarismo (6%) e o excesso de peso/obesidade (5%) (Mendis *et al.*, 2011).

## 2.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é um problema de saúde pública global que atinge cerca de um bilião de pessoas, dos quais um terço são de países desenvolvidos, sendo esta a principal causa para as doenças do aparelho circulatório e também uma das mais importantes causas de morte prematura em todo o mundo, perspectivando-se um crescimento de 53% para 2025, atingindo um total de 1,560 biliões de indivíduos. (WHO, 2011).



**Figura 3:** Prevalência global de HTA no sexo masculino em idades superiores a 25 anos (Modificado de WHO, 2011)

A maior prevalência de hipertensão arterial (46%) regista-se em África, enquanto esta patologia é menos frequente na região das Américas (35%) (Figura 3). Este aumento é atribuído ao crescimento e ao envelhecimento da população e a factores de risco comportamentais, como a alimentação inadequada, o uso nocivo do álcool, a falta de atividade física, o excesso de peso e a exposição contínua ao *stress*, que são altamente influenciados pelo modo e condições de vida (WHO, 2011).

A hipertensão arterial é a doença crónica com a maior prevalência em Portugal, estando presente em 41,9% da população (DGS, 2010), sendo esta taxa das mais elevadas da Europa (Nichols *et al.*, 2012).

É o mais importante factor de risco ligado às DCV, quer esteja isolada ou em simultânea com outros factores de risco, podendo potenciar os outros factores levando a

um risco cardiovascular total que é maior do que a soma das suas partes individuais (Perk *et al.*, 2012). Esse facto é visível num estudo que revelou uma alta prevalência de factores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos, onde 92,2% dos seus participantes tinham dois ou mais factores de risco cardiovascular (Godley *et al.*, 2001).

Defini-se hipertensão arterial como uma pressão sanguínea sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou uma pressão sanguínea diastólica igual ou superior a 90 mmHg (Sanjuliani, 2009). A classificação actual recomendada pela Sociedade Europeia de Cardiologia mantém-se inalterada desde 2003 (Tabela 4):

**Tabela 4:** Definição e classificação dos vários níveis de pressão arterial (mmHg)  
(Modificado de Mancia *et al.*, 2007)

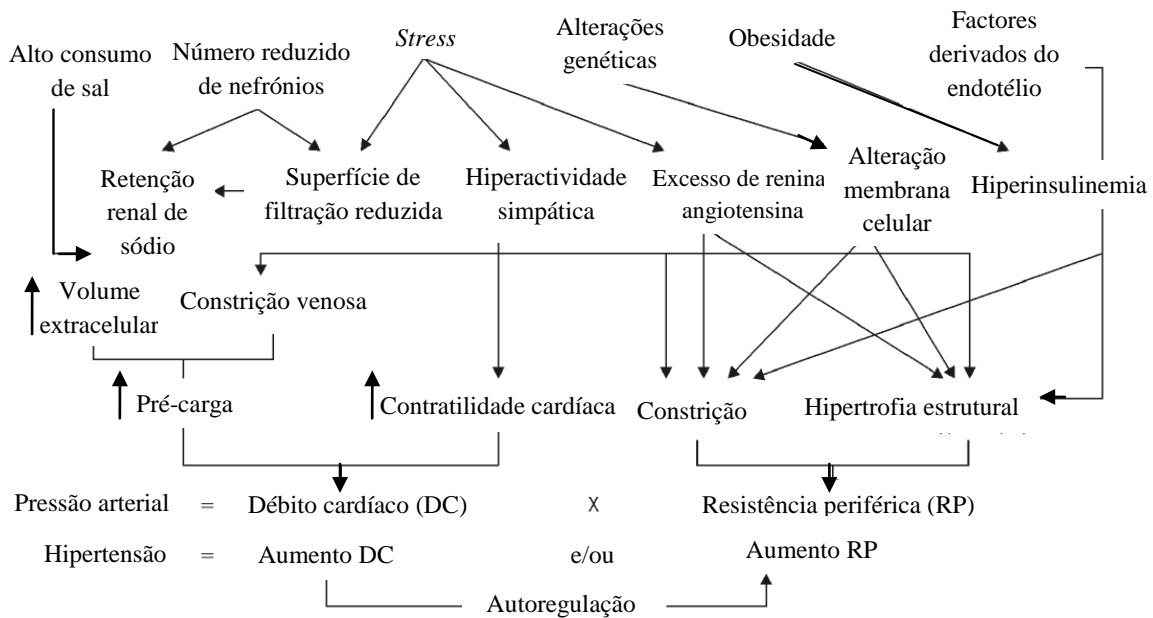
<b>Categoria</b>	<b>Sistólica</b>		<b>Diastólica</b>
<b>Óptima</b>	<120	e	<80
<b>Normal</b>	120-129	e/ou	80-84
<b>Normal-alta</b>	130-139	e/ou	85-89
<b>HTA grau 1</b>	140-159	e/ou	90-99
<b>HTA grau 2</b>	160-179	e/ou	100-109
<b>HTA grau 3</b>	≥180	e/ou	≥110
<b>Hipertensão sistólica isolada</b>	≤140	e	<90

Os valores de pressão arterial têm uma relação linear contínua com a incidência de eventos cardíacos e cerebrovasculares, que é independente da idade ou do sexo (Mancia, 2007). Por essa razão, é universalmente aceite como um dos marcadores mais fortes de prognóstico de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e outras patologias como a doença renal (Gong & Hubner, 2006).

Contudo, a hipertensão arterial é um "assassino silencioso" porque geralmente não tem sintomas ou sinais de alerta, e por essa razão, estudos nacionais continuam a revelar que a hipertensão que muitas vezes não é detectada, quando é diagnosticada, é muitas vezes tratada inadequadamente, mostrando que entre os indivíduos hipertensos, apenas 11,2% parecem estar controlados (Foex & Sear, 2004) e uma grande proporção (53,9%) de hipertensos desconhecer que o são (Macedo *et al.*, 2007).

A hipertensão arterial, neste caso designada primária ou essencial, é uma manifestação de um processo multifactorial em cuja fisiopatologia estão implícitos numerosos factores genéticos e ambientais, relacionados com os hábitos comportamentais de um indivíduo, que determinam alterações estruturais no sistema cardiovascular, desencadeando um estímulo hipertensivo, dando origem a uma lesão aterosclerótica, sendo esta a base das doenças cardiocerebrovasculares (Macedo *et al.*, 2007).

Uma pressão arterial elevada é o resultado de um aumento da rigidez vascular, que está associado com a idade da pessoa e também relacionado com a presença de outros factores de risco associados ao estilo de vida de um indivíduo, como a síndrome metabólica, a diabetes mellitus, a obesidade, a dislipidémia e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e de sal (Savoia & Schiffrin, 2006), sendo esta última a principal causa para o seu desenvolvimento (Campbell *et al.*, 2012). Existem igualmente mecanismos fisiológicos que estão implícitos no desenvolvimento da hipertensão arterial como o débito cardíaco, a resistência periférica, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso autónomo (Beavers *et al.*, 2001).



**Figura 4:** Factores envolvidos no controlo da pressão arterial (Modificado de Vikrant & Tiware, 2001)

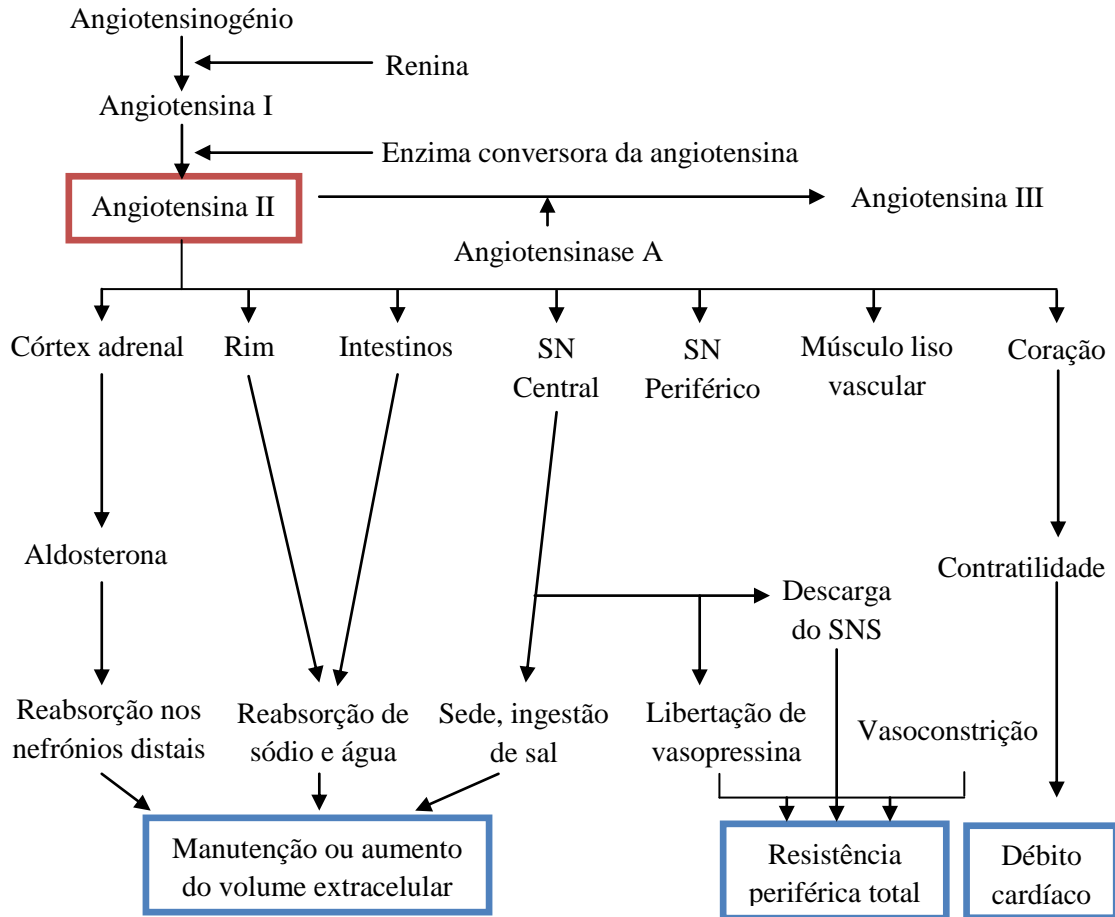
A manutenção e o controlo de uma pressão arterial normal estão dependentes do equilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica (Figura 4) (Beevers *et al.*, 2001; Sanjuliani, 2009; Mukhopadhyay *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2012). A maioria dos indivíduos hipertensos tem um débito cardíaco normal mas uma resistência periférica elevada, que é determinada pelas pequenas arteríolas que contêm células musculares lisas. A constrição prolongada dessas células, possivelmente mediada pela angiotensina, induz mudanças estruturais como o espessamento das paredes dos vasos arteriolares, que conduz a um aumento irreversível da resistência periférica (Beevers *et al.*, 2001).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel importante na regulação da resistência vascular sistémica e do volume de sangue, que em conjunto, influenciam o débito cardíaco e a pressão arterial (Atlas, 2007). Este sistema é activado através do estímulo do sistema nervoso simpático, na ocorrência de uma hipotensão arterial renal, na diminuição da ingestão de sal ou através de um *feedback* negativo da angiotensina II nas células justaglomerulares (Savoia & Schiffrin, 2006; Atlas, 2007), sendo a sua activação o principal evento etiológico primário no desenvolvimento da hipertensão arterial (Hsueh & Wyne, 2011).

A renina é uma enzima proteolítica secretada pelos rins na ocorrência de um estímulo. É responsável por converter o angiotensinogénio em angiotensina I, uma substância fisiologicamente inactiva, que é rapidamente convertida a angiotensina II nos pulmões. A angiotensina II, além de ser um potente agente vasoconstritor, estimula a libertação de aldosterona a partir da zona glomerular da glândula supra-renal, resultando num maior aumento da pressão arterial, através da retenção de sódio e de água e pela libertação de hormonas antidiuréticas (Figura 5) (Beevers *et al.*, 2001; Vikrant & Tiware, 2001; Oparil *et al.*, 2003; Foex & Sear, 2004). É importante salientar que a angiotensina II induz directamente a hipertrofia e hiperplasia das células cardíacas e vasculares, através da activação do receptor I da angiotensina II, e indirectamente através da libertação de factores de crescimento e citocinas, aumentando o débito cardíaco através da contracção de ambas as células (Oparil *et al.*, 2003).

Além dos factores genéticos, o *resetting* nos baroreceptores arteriais, o *stress* e a actividade física activarem directamente o SNS, um excesso de actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode interagir com o sistema nervoso simpático, mediando a maior parte dos seus efeitos: aumento do débito cardíaco, da resistência

periférica e da retenção de líquidos (Tsioufis *et al.*, 2011). Adicionalmente, um desequilíbrio ao nível do sistema nervoso autónomo, ou seja, um aumento do tónus simpático juntamente com um tónus parassimpático reduzido, tem sido associado a várias alterações metabólicas e hemodinâmicas que se relacionam com a morbilidade e mortalidade cardiovascular (Oparil *et al.*, 2003; DiBona, 2004).



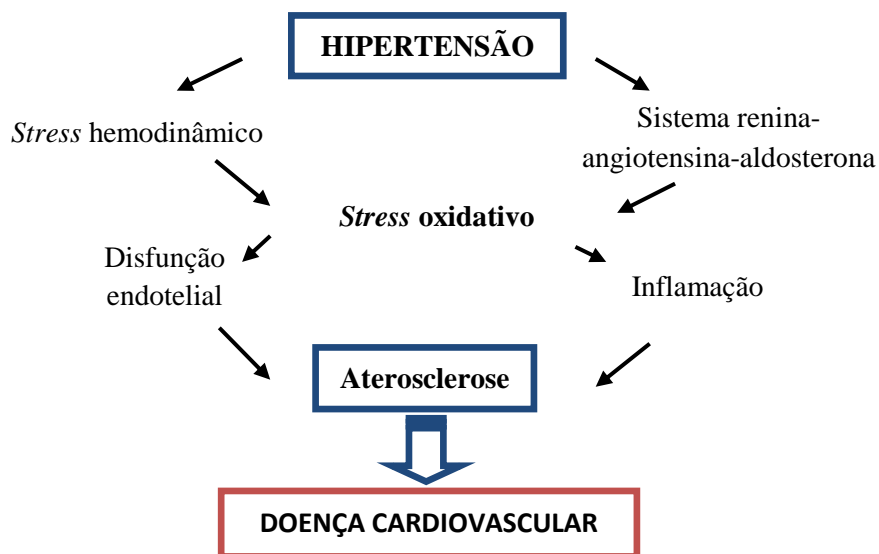
**Figura 5:** Representação esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Modificado de Vikrant & Tiwari, 2001)

Os mecanismos relacionados com o aumento da actividade do SNS na hipertensão são complexos, que envolvem alterações nos baroreceptores tanto a nível periférico como central (Savoia & Schiffrin, 2006; Tsioufis *et al.*, 2011). Estes receptores, quando estimulados por um aumento de pressão arterial ou venosa, reduzem a frequência cardíaca e conseqüente pressão arterial, através de uma inibição simpática e estimulação vagal (Vikrant & Tiwari, 2001). Nos indivíduos hipertensos, estes baroreceptores por alterações estruturais e funcionais, são redefinidos para serem estimulados a uma maior pressão, dificultando assim a normalização da pressão arterial

(Oparil *et al.*, 2003). Vários autores sugerem que a redução da inibição do centro vasomotor, resultante do *resetting* dos baroreceptores, pode ser responsável pelo aumento da actividade simpática e assim manutenção da hipertensão arterial nestes indivíduos (Beevers *et al.*, 2001; DiBona, 2004; Atlas, 2007).

Pode-se propor que a hipertensão arterial tenha duas fases: uma fase precoce, em que ocorrem esporadicamente elevações da pressão arterial mediadas pela actividade do SNS e/ou pelo eixo RAA, e uma segunda fase, em que a pressão arterial está constantemente elevada pelo facto de ocorrer uma diminuição na capacidade excretória de NaCl pelos rins. A transição entre as duas fases sucede como uma consequência das catecolaminas, que lesionam preferencialmente zonas do rim que não se auto-regulam correctamente a mudanças de pressão arterial (Vikrant & Tiwari, 2001).

A hipertensão arterial é um factor de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, pelo facto da angiotensina II promover a vasoconstrição, o *stress* oxidativo, a secreção de mediadores pró-inflamatórios e a activação de células inflamatórias, que conduzem à remodelação e à lesão vascular (Savoia & Schiffrin *et al.*, 2006; Mukhopadhyay *et al.*, 2011). Todos estes fenómenos induzem uma hiperplasia e/ou hipertrofia das células vasculares do músculo liso, uma inflamação dentro da parede vascular e um estado pró-trombótico pela adesão de leucócitos na matriz extracelular, desempenhado assim um papel chave na patogénese e progressão da aterosclerose e de várias doenças cardiovasculares (Montecucco *et al.*, 2011), como a trombose, o trombo-embolismo e a hemorragia intracraniana, que estão ambos associados ao acidente vascular cerebral (Figura 6) (Sear *et al.*, 2004).



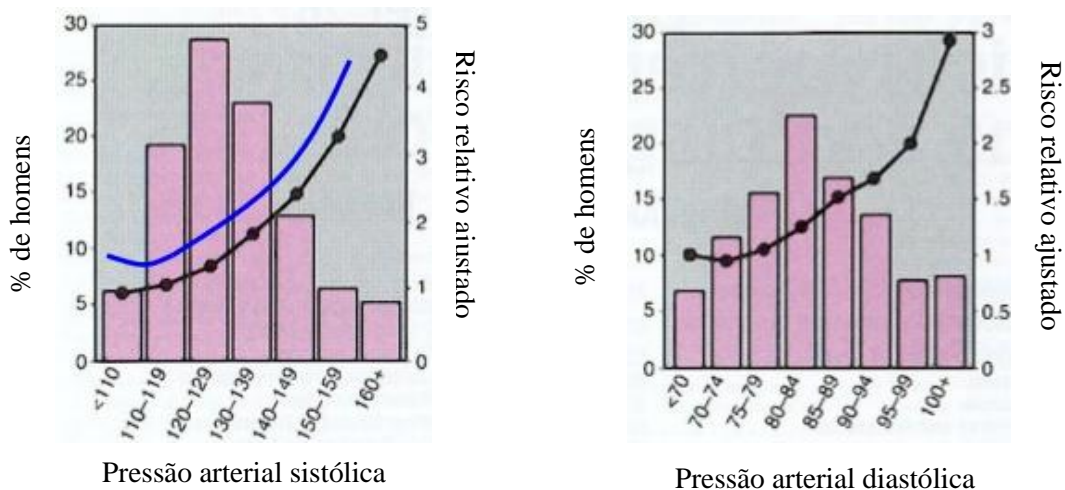
**Figura 6:** Mecanismos envolvidos na relação entre a hipertensão e a aterosclerose (Modificado de Oparil *et al.*, 2003)

As consequências tardias que advêm da hipertensão são a hipertrofia ventricular esquerda, a doença arterial coronária e a insuficiência cardíaca (Sear *et al.*, 2004).

Quanto maior for a pressão arterial, maior será a necessidade de o músculo cardíaco de se adaptar a este aumento de tensão no ventrículo esquerdo para conseguir bombear o sangue para artéria aorta. Esta sobrecarga de pressão causa um aumento da massa muscular cardíaca devido a um espessamento das fibras musculares (hipertrofia), ao mesmo tempo que o tecido conjuntivo entre as fibras do músculo se torna mais desenvolvido (Sear *et al.*, 2004; Savoia & Schiffrin, 2006; Tsioufis *et al.*, 2011).

À medida que ocorre esta hipertrofia, o músculo cardíaco não consegue manter o fluxo de sangue, e como tal, o fornecimento de oxigénio e nutrientes às camadas mais profundas fica comprometido, ocorrendo assim uma insuficiência cardíaca, e se atinge o nível das artérias coronárias, pode determinar uma isquémia do miocárdio, que está relacionado com os ateromas desenvolvidos nessas artérias. Além disso, o padrão típico de um coração hipertenso inclui muito frequentemente arritmias, sob a forma de extrasístoles e fibrilhação auricular (Foex & Sear, 2004; Savoia & Schiffrin, 2006; Mukhopadhyay *et al.*, 2011).

Vários estudos clínicos têm demonstrado que uma redução da pressão arterial para um nível normal, diminui o risco cardiovascular em 20% para o enfarte do miocárdio, 35% para o acidente vascular cerebral e em 50% para a insuficiência cardíaca (Mancia *et al.*, 2007; Gama *et al.*, 2010). Aliás, o risco de ocorrer um evento cardiovascular duplica a cada aumento de 20/10 mmHg de pressão sanguínea (Mendis *et al.*, 2011), facto visível na figura abaixo apresentada (Figura 7).

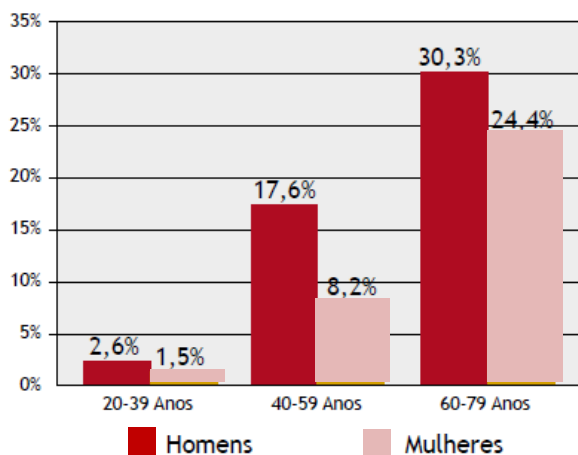


**Figura 7:** Relação entre a doença cardiovascular e o risco de mortalidade (Modificado de Hennersdorf & Strauer, 2001)

## 2.2 Diabetes mellitus

Existem em todo o mundo cerca de 285 milhões de diabéticos; em comparação com os dados relativos da década passada, este valor representa um aumento de quase 90% e as estimativas actuais projectam um aumento de 54% para 2030, atingindo um total de 438 milhões de indivíduos (Kengne *et al.*, 2010; Aronow & Li, 2011). Este aumento da prevalência, impulsionado principalmente pela diabetes mellitus de tipo 2, ocorre tanto em países em vias de desenvolvimento como em países desenvolvidos (Mendis *et al.*, 2012).

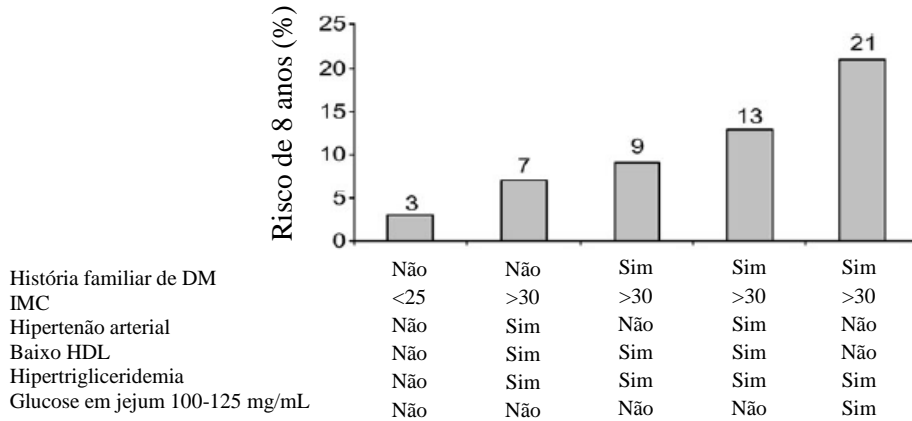
A diabetes mellitus é responsável por 1,3 milhões de mortes por ano em todo o mundo (Mendis *et al.*, 2011), sendo a principal causa de cegueira na idade adulta e de amputações não traumáticas nos membros inferiores (Ali *et al.*, 2010). Portugal está no lote dos países onde a prevalência tem aumentado: 12,7% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 aos 79 anos é diabética (Figura 8) (Boavida *et al.*, 2012).



**Figura 8:** Prevalência da diabetes mellitus em Portugal por sexo e escalão etário – 2011  
(Adaptado de Boavida *et al.*, 2012)

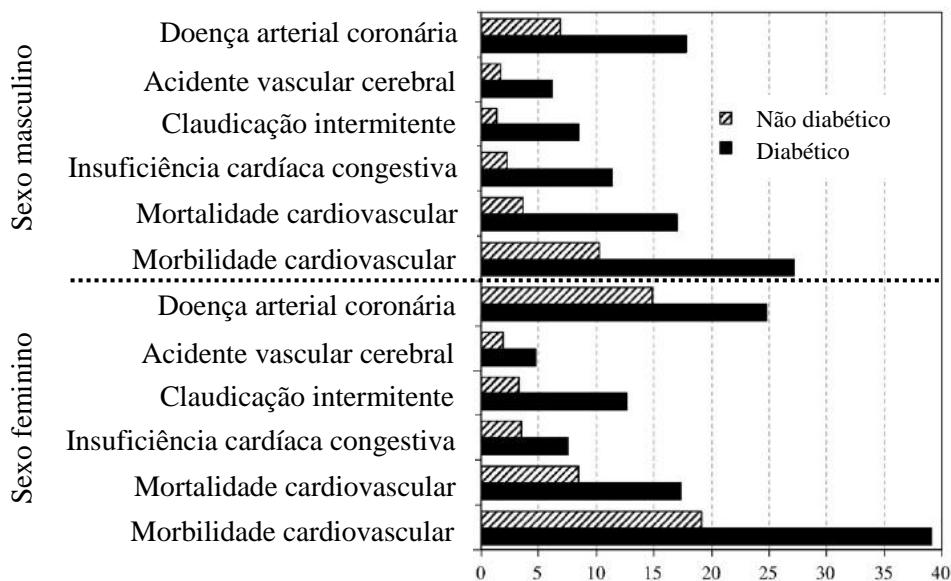
O estudo de Framingham reconheceu a diabetes mellitus como um factor de risco cardiovascular independente, e os factores de risco, na maior parte das vezes, não ocorrem isoladamente, levando a uma multiplicação e amplificação do risco associado à sua morbilidade e à mortalidade (Ali *et al.*, 2010; Chedrawy *et al.*, 2012). Por essa razão, é importante salientar que a diabetes mellitus está associada a outros factores de risco como a hipertensão arterial, a dislipidémia e a obesidade, aumentando assim a incidência de eventos cardiovasculares de duas a cinco vezes neste tipo de população

(Figura 9) (Kengne *et al.*, 2010). Esta patologia é amplamente reconhecida como um equivalente de risco da doença arterial coronária (Juutilainen *et al.*, 2005; Aronow & Li, 2011; Matheus *et al.*, 2013).



**Figura 9:** Risco de diabetes mellitus de tipo 2 de acordo com as combinações de vários factores (Modificado de Wilson & Meigs, 2008)

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o género, a idade e a etnia são factores importantes no desenvolvimento da patologia e das suas complicações. Fazendo a comparação com a população não diabética, a mortalidade por enfarte agudo do miocárdio na população diabética é quatro vezes superior nos homens e sete vezes maior nas mulheres (Figura 10), e também que a diabetes mellitus está mais presente na população afro-americana e hispânica (Aronow & Li, 2011).



**Figura 10:** Taxa de incidência de eventos cardiovasculares em homens e mulheres com e sem diabetes mellitus (Modificado de Kengne *et al.*, 2010)

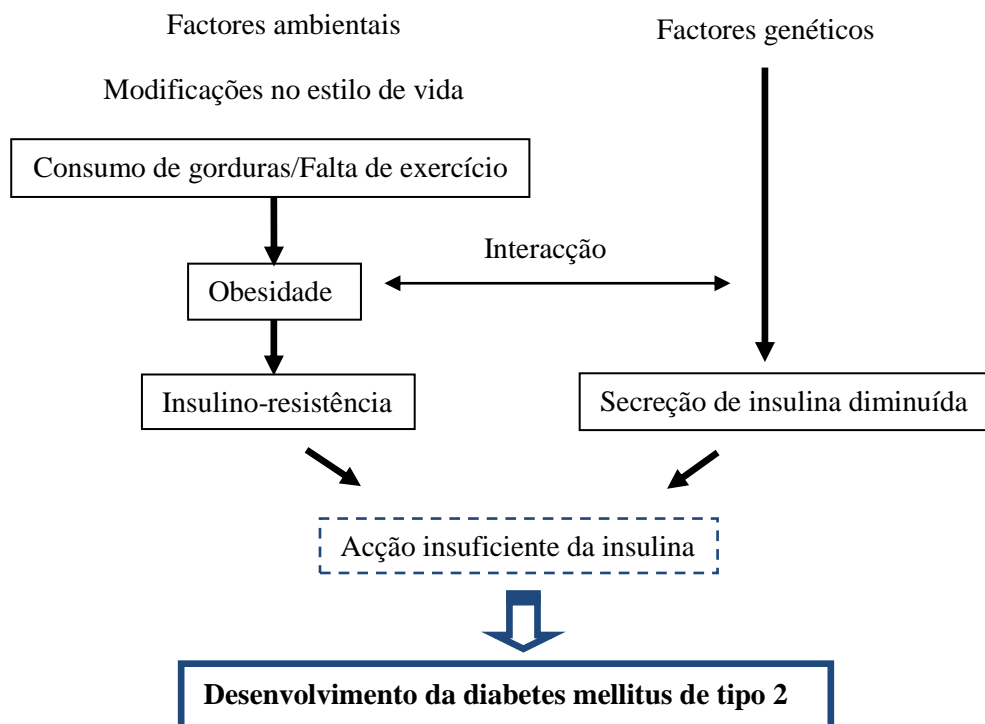
A diabetes mellitus é uma doença crónica caracterizada por uma hiperglicemia definida como um valor plasmático de glicose em jejum superior ou igual a 126 mg/dL (Mendis *et al.*, 2011).

Existem três tipos de diabetes: a diabetes mellitus de tipo 1, de tipo 2 e a diabetes gestacional (Scheen, 2003; Mendis *et al.*, 2011).

A diabetes mellitus de tipo 1 é causada pela destruição das células produtoras de insulina do pâncreas (células- $\beta$ ), geralmente devido a uma reacção auto-imune e que afecta principalmente as crianças ou adultos jovens, originando uma insulino-dependência nestes indivíduos (Kaku, 2010).

A forma mais predominante da diabetes mellitus é o tipo 2, que ocorre por uma combinação de factores genéticos e ambientais tais como a obesidade, o sedentarismo, o *stress* e o envelhecimento, que afectam a função das células- $\beta$  e a sensibilidade dos tecidos à insulina, diminuindo a secreção de insulina e aumentando a resistência à insulina (Figura 11) (Scheen, 2003; Kaku, 2010).

E finalmente a diabetes gestacional que corresponde a uma anomalia no metabolismo da glicose durante a gravidez (Boavida *et al.*, 2012).



**Figura 11:** Etiologia e fisiopatologia da diabetes mellitus de tipo 2 (Adaptado de Kaku, 2010)

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população (cerca de 75%) (Ali *et al.*, 2010), devido às complicações tardias a nível micro e macrovascular (Kengne *et al.*, 2010).

A aterosclerose é considerada a principal ameaça a nível vascular quer no indivíduo não diabético, quer no diabético, mas existem alguns factores relativos à sua fisiopatologia que são específicos na população diabética (Dokken, 2008).

A dislipidémia está significativamente correlacionada com a aterosclerose e nos diabéticos existe uma alta prevalência de hipercolesterolemia (Pejic & Lee, 2006; Musunuru, 2010): nestes indivíduos a LDL de pequenas dimensões é a forma mais predominante, sendo a mais aterogénica devido ao seu reduzido tamanho que consegue penetrar mais facilmente nos vasos sanguíneos e porque é mais susceptível à oxidação. Adicionalmente, nos indivíduos diabéticos a maioria das partículas de LDL são glicosiladas, aumentando o seu tempo de semi-vida e consequentemente a capacidade de promover a aterogénese (Kaku, 2010).

Pelo facto da insulina regular o fluxo de lípidos, através da promoção da enzima LPL que capta os ácidos gordos livres em circulação, o sangue do diabético é rico em triglicéridos (Dokken, 2008). Portanto, quer a deficiência quer a resistência à insulina promovem a dislipidémia acompanhada por um aumento da oxidação e glicosilação, acelerando assim o desenvolvimento da aterosclerose (Kaku, 2003).

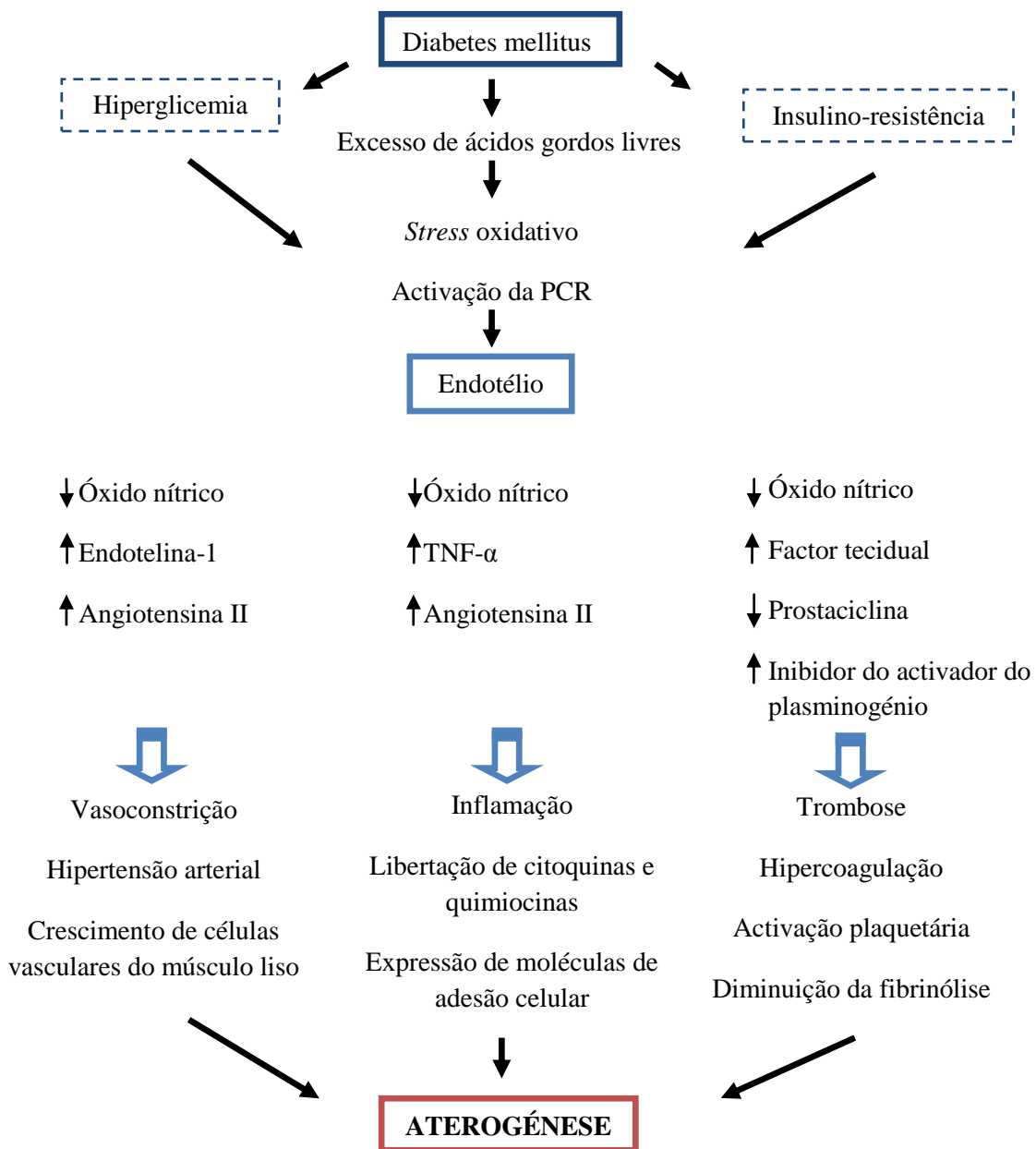
A hipertensão arterial está prevalentemente elevada nos diabéticos em cerca de 60% no tipo 2 e 30% no tipo 1 (Nesto, 2003). Logo, a coexistência destas duas condições aumenta o risco de desenvolvimento das complicações macrovasculares (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), e também as complicações microvasculares como a nefropatia, retinopatia e a neuropatia (Scheen, 2003).

Existe uma grande variedade de mecanismos celulares e moleculares que contribuem para as doenças microvasculares na diabetes mellitus, que alteram o normal funcionamento do sistema nervoso autónomo, da função endotelial e do metabolismo local vascular (Dokken, 2008).

Uma das complicações microvasculares nos diabéticos é a neuropatia diabética, que resulta da degeneração das bainhas de mielina (Dokken, 2008). Por consequência, ocorre uma modificação na autorregulação do fluxo de sangue, quer seja pela resistência

ou pela deficiente produção de insulina (Kaku, 2010). Nesta população, existe também uma baixa biodisponibilidade de óxido nítrico (um potente vasodilatador), um aumento da secreção de endotelina-1 (um potente vasoconstritor) e um *stress* crónico oxidativo relacionado com o metabolismo excessivo de glicose e de ácidos gordos, que origina assim um estado de hiperconstrição nestes indivíduos (Figura 12) (Aronow & Li, 2011; Matheus *et al.*, 2013).

Em resumo, o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular é complexa e multifactorial que está geralmente relacionada com a combinação da disfunção micro e macrovascular (Scheen, 2003).



**Figura 12:** Modificações metabólicas associadas à diabetes mellitus (Modificado de Nesto, 2003)

Das várias complicações precoces que se desenvolvem na população diabética, podemos destacar aquelas têm uma maior prevalência: a aterosclerose e a hipertensão arterial (Carneiro, 2004). A partir destas duas patologias, desenvolvem-se uma série de eventos patológicos que, no indivíduo diabético, se podem manifestar a nível renal, neurológico e oftalmológico (Efimov *et al.*, 2001).

Como referido anteriormente, os indivíduos com diabetes de tipo 2, principalmente do sexo feminino (Barzi *et al.*, 2006), sem história prévia de enfarte do miocárdio, têm o mesmo risco de morte por doença coronária, em comparação com os indivíduos não diabéticos com história prévia de enfarto de miocárdio (Juutilainen *et al.*, 2005). Aliás, um indivíduo diabético tem o dobro de risco de vir a ter esta patologia (Aronow & Li, 2011), e por cada aumento de 1% do valor de hemoglobina glicosilada, foi associado um risco de 12% de vir a ter uma insuficiência cardíaca, que em grande parte, surge a partir de uma lesão do miocárdio por consequência de um evento trombótico isquémico (Dokken, 2008).

### 2.3 Tabagismo

O tabagismo é um hábito que foi adquirido pelos índios americanos que se expandiu principalmente para a cultura ocidental (Gama *et al.*, 2010), actualmente responsável por cerca de 10% das DCV (Mendis *et al.*, 2011) sendo também a principal causa de DPOC (Gama *et al.*, 2010).

Existem cerca de um bilião de fumadores no mundo, estando na Europa a maior prevalência geral de tabagismo (31%). Representa claramente uma importante causa evitável de DCV e de mortalidade total, visto que em cada ano morrem seis milhões de pessoas pelos efeitos nocivos do tabaco. O consumo de tabaco nos países desenvolvidos tem vindo a diminuir, contudo nos países em vias de desenvolvimento, a taxa aumenta a 3,4% ao ano, sendo essa a razão pela qual a OMS projecte para 2030 um aumento de mais de 8 milhões de mortes por cada ano (Mendis *et al.*, 2011).

Apesar de nas últimas quatro décadas se ter insistido em fortes políticas de regulamentação e no aumento da informação sobre os efeitos negativos do uso do tabaco e sobre os benefícios positivos para a saúde através da cessação, o consumo de tabaco continua inaceitavelmente alto (Eurobarometer, 2010). Embora o tabagismo

esteja em declínio na maioria dos países europeus, nos quais existe uma legalização forte e eficaz, ainda é muito comum em alguns países e em faixas etárias (Mancia *et al.*, 2007), como por exemplo em Portugal, que tem uma prevalência nacional de 20,9%, afectando maioritariamente o sexo masculino (Mendis *et al.*, 2011).

Todo o tipo de tabaco consumido, quer seja por cigarro, charuto ou cachimbo são prejudiciais. Os riscos para a saúde advêm não só do consumo directo do tabaco mas também da exposição ao fumo passivo: um não fumador que habite com uma pessoa fumadora tem cerca de 30% maior risco de vir a sofrer uma DCV (Akl *et al.*, 2010). Risco esse que está essencialmente relacionado com a quantidade de tabaco consumido diariamente e com a duração (Prescott *et al.*, 2002).

Embora os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o tabaco aumenta o risco de doença aterosclerótica não sejam claros (Raupach *et al.*, 2006), foram realizados vários estudos de laboratório em humanos e animais, observações experimentais e também estudos observacionais de coorte, que mostram o efeito do tabaco sobre a função endotelial (Adams *et al.*, 1998), plaquetária e vasomotora, nos processos oxidativos (Yamaguchi *et al.*, 2001) e inflamatórios (Bermudez *et al.*, 2002), na fibrinólise e na modificação de lípidos (Taylor *et al.*, 1998).

O tabaco contém mais de 4.000 substâncias químicas que podem vir a induzir uma elevada dependência (Ambrose & Barua, 2004). A principal substância é a nicotina que, embora desempenhe um papel importante nas alterações hemodinâmicas como o aumento do débito, frequência cardíaca e pressão arterial, através da estimulação do sistema nervoso simpático, a nível central e nas terminações nervosas, a sua relação com a doença aterosclerótica permanece controversa (Smith & Fischer, 2001), pois a exposição à nicotina tem mostrado que não causa nenhuma diminuição, aumento ou alteração na biodisponibilidade de óxido nítrico, o principal responsável pela função vasoreguladora do endotélio (Ambrose *et al.*, 2003).

Contudo, vários estudos *in vitro* mostram a relação entre a exposição activa e passiva do fumo do tabaco com a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico no organismo, através da alteração da expressão e actividade da enzima sintase de óxido nítrico endotelial, diminuindo assim a função dilatadora (Napoli & Ignarro, 2001, Barua *et al.*, 2003). O óxido nítrico, além de ser uma molécula vasoreguladora, também entra na regulação da inflamação, adesão de leucócitos, activação de plaquetas e trombose

(Montecucco *et al.*, 2011) Assim, uma alteração na biossíntese de óxido nítrico poderia ter efeitos primários e secundários no início e na progressão da aterosclerose e no desenvolvimento de eventos trombóticos (Ambrose & Barua, 2004).

O tabaco promove a aterosclerose, em grande parte, pelos seus efeitos sobre o perfil de lípidos: pelo facto de os fumadores terem um colesterol sérico significativamente mais elevado, triglicéridos e níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) altos, este fenómeno patológico tem uma incidência mais elevada nos fumadores, aumentando assim a modificação oxidativa da LDL (Nedeljkovic *et al.*, 2003).

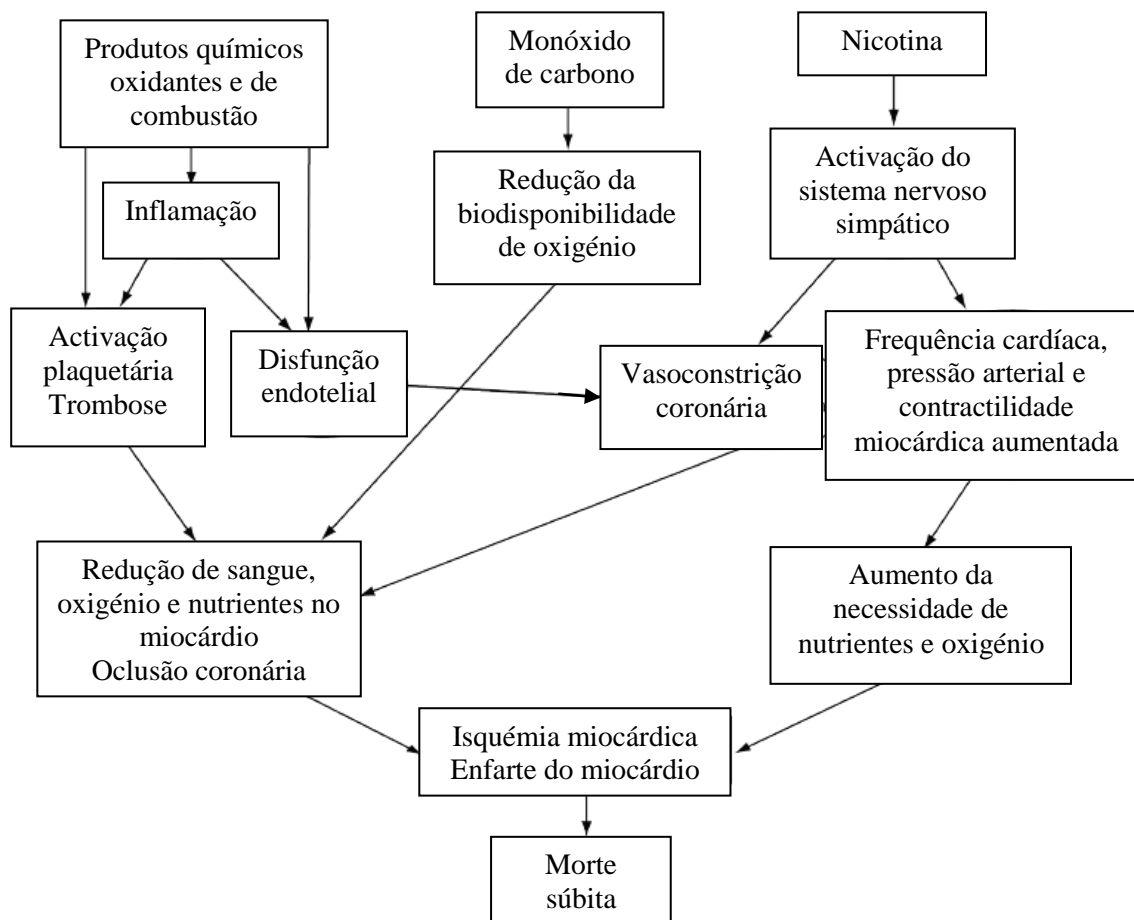
Actualmente, o *stress* oxidativo mediado pelos radicais livres presentes no fumo do tabaco, é considerada a etapa crucial para o desenvolvimento de aterosclerose (Rahman & Laher, 2007). Muitas das alterações fisiopatológicas descritas acima, incluindo a disfunção endotelial, o efeito pró-inflamatório sobre a parede dos vasos, os efeitos pró-trombóticos, tais como o aumento da reactividade das plaquetas, a redução da fibrinólise endógena, e a peroxidação lipídica, podem ser explicadas em grande parte pelos efeitos do aumento do *stress* oxidativo (Bermudez *et al.*, 2002; Raupach *et al.*, 2006).

Os radicais livres de oxigénio oxidam o LDL do plasma, desencadeando o processo inflamatório na íntima das artérias através da estimulação da adesão de monócitos às paredes dos vasos (Hanna, 2006). A disfunção vasomotora, a inflamação e a modificação dos lípidos são componentes integrais para o início e progressão da aterosclerose, que precedem as manifestações estruturais e clínico-patológicas da aterosclerose (Tedeschi-Reiner *et al.*, 2005).

Ao longo do tempo, as placas acumuladas nas artérias endurecem, estreitando-as, limitando o fluxo de sangue que transporta o oxigénio para os órgãos (Barboux *et al.*, 2003). Quando estas placas se acumulam nas artérias coronárias dão origem à doença arterial coronária, levando a insuficiências cardíacas, arritmias, ataques cardíacos ou até mesmo levar à morte (Figura 13) (Tedeschi-Reiner *et al.*, 2005; Hanna, 2006).

O tabagismo é um factor de risco independente que por si só duplica o risco de ocorrer um evento cardiovascular. Além disso, possui uma interacção multiplicativa com outros factores de risco como a dislipidémia, a hipertensão arterial e a diabetes

mellitus, isto é, a presença simultânea com um outro factor de risco quadruplica o risco, assim como, quando presente com outros dois factores de risco, o risco é oito vezes superior em relação aos indivíduos sem factores de risco (Huxley e Woodward, 2011).



**Figura 13:** Mecanismos fisiopatológicos do tabaco  
(Modificado de US Department of Health and Human Services, 2010)

#### 2.4 Dislipidemia

A dislipidemia é uma anormalidade no perfil lipídico caracterizada pela presença de níveis elevados de colesterol total no sangue, de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e/ou de triglicéridos, e de níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Miller, 2009). O NCEP estabelece uma classificação na qual estratifica os vários níveis lipídicos de cada parâmetro bioquímico em relação ao seu risco (Tabela 5) (Leon & Bronas, 2009):

Colesterol total	
<150	Valor óptimo
<200	Valor desejável
200-239	Valor no limite (alto)
≥240	Valor alto

Colesterol HDL	
<50 (mulheres)	Valor baixo
<40 (homens)	Valor baixo
≥60	Valor desejável

Colesterol LDL	
<100	Valor óptimo
100-120	Valor desejável
130-159	Valor no limite (alto)
160-189	Valor alto
≥190	Valor muito alto

Triglicéridos	
<100	Valor óptimo
<150	Valor normal
150-199	Valor no limite (alto)
200-499	Valor alto
≥500	Valor muito alto

**Tabela 5:** Valores de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos recomendados pelo NCEP para o adulto (Modificado de Leon e Bronas, 2009)

As dislipidémias são tradicionalmente classificadas pelos padrões elevados de lípidos e de lipoproteínas, através dos vários fenótipos definidos por Fredrickson, mas de uma forma mais prática, podemos classificá-las como primárias ou secundárias e caracterizá-las pelo aumento apenas dos níveis de colesterol (hipercolesterolemia isolada), pelo aumento apenas dos níveis de triglicéridos (hipertrigliceridemia isolada) ou pelo aumento de ambos os dois (dislipidemias mistas ou combinadas) (Pejic & Lee, 2006).

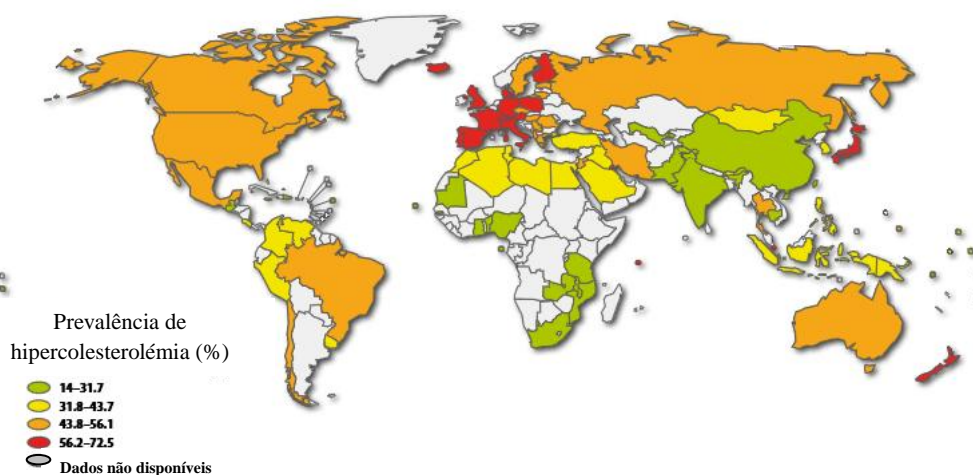
A dislipidémia primária resulta de uma ou várias mutações genéticas que conduzem a distúrbios lipídicos: uma produção excessiva ou uma *clearance* deficiente de triglicéridos e de colesterol LDL, ou uma produção baixa e uma *clearance* elevada de colesterol HDL (Durrington, 2003). Um dos síndromes mais comuns é a hipercolesterolemia familiar, nos quais os indivíduos desenvolvem prematuramente num período de 50 anos uma doença cardiovascular em 50% dos homens e 25% das mulheres, sendo que a maior parte desta população não está diagnosticada e só uma pequena percentagem recebe um tratamento adequado (Peterson *et al.*, 2012).

A dislipidémia secundária é a principal causa nos países desenvolvidos e está relacionada com um estilo de vida sedentário, com o consumo elevado de tabaco e de álcool, com a ingestão excessiva de gorduras saturadas e também com a diabetes mellitus, a obesidade e o excesso de peso, o hipotireoidismo e com certos medicamentos como os retinóides, as tiazidas e o beta-bloqueadores (Pejic & Lee, 2006).

Globalmente, a hipercolesterolemia é responsável por 2,6 milhões de mortes por ano (4,6 % do total), 29,7 milhões de DALY's e por um terço das mortes por doença isquémica (WHO, 2011).

Desde 1980 que o valor médio de colesterol total tem descido cerca de 4 mg/dL por década, tanto no sexo masculino como no sexo feminino. Contudo, mais de metade da população portuguesa (55,9%) tem um nível de colesterol total superior a 193 mg/dL, e 17% da população portuguesa tem um valor médio de colesterol total superior a 232 mg/dL, um valor considerado alto pelo NCEP (Nichols *et al.*, 2012).

Em 2008 a prevalência global de hipercolesterolemia na faixa etária superior a 25 anos era de 39%, mostrando que mais de metade da população europeia tem um excesso de colesterol. A região de África e do Sudeste da Ásia registam os valores mais baixos pelo facto de esta prevalência estar relacionada com o nível de rendimento de um país (Figura 14) (WHO, 2011).



**Figura 14:** Prevalência dos níveis elevados de colesterol total (>190 mg/dL) em adultos de sexo masculino com idade superior a 25 anos (Modificado de WHO, 2011)

O metabolismo lipídico pode ser modificado por diferentes formas, através da interacção com outros factores de risco cardiovasculares, levando a alterações na função e nos níveis de lipoproteínas plasmáticas, e (Reiner *et al.*, 2011). É importante salientar que a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia geralmente não ocorrem isoladamente, pelo facto de estarem associadas com outros distúrbios lipídicos e com a síndrome metabólica, perspectivando-se para estes indivíduos um risco acrescido devido à relação que ambas têm com a doença arterial coronária (Pejic & Lee, 2006).

Dentro das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) existe uma vasta heterogeneidade de tamanhos e de densidades, sendo possível agrupá-las em quatro

categorias que vão desde LDL-1 (maior) até LDL-4 (menor) e subdividi-las até oito subfracções (Gotto, 2005), surgindo vários estudos que relatam que as pequenas partículas de LDL conduzem a um maior risco aterogénico, em comparação com as de maior tamanho (Galle *et al.*, 2006; Musunuru, 2010).

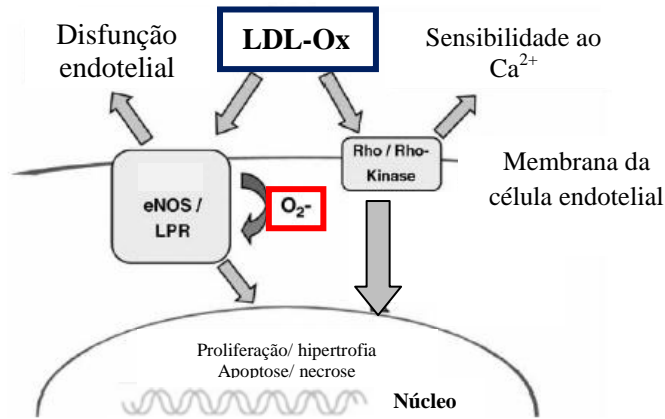
Através desta observação, surgiu o conceito de dislipidemia aterogénica que contempla um aumento dos níveis plasmáticos de LDL de pequenas dimensões e de triglicéridos e na diminuição dos níveis de partículas de HDL (Musunuru, 2010). Este conceito está caracteristicamente presente em indivíduos obesos, diabéticos, resistentes à insulina e com síndrome metabólica (Durrington, 2003). Para este tipo de população, a dislipidemia aterogénica surge como um marcador importante para o aumento do risco de doenças cardiovasculares (Perk *et al.*, 2011).

Este aumento de aterogenicidade está relacionado com a maior susceptibilidade à oxidação devido ao seu tamanho reduzido, pela boa afinidade que têm aos receptores arteriais, penetrando mais facilmente na parede arterial e pela reduzida ligação aos receptores LDL, permanecendo mais tempo em circulação, permitindo assim mediar os processos inflamatórios no endotélio vascular (Marte & Santos, 2007).

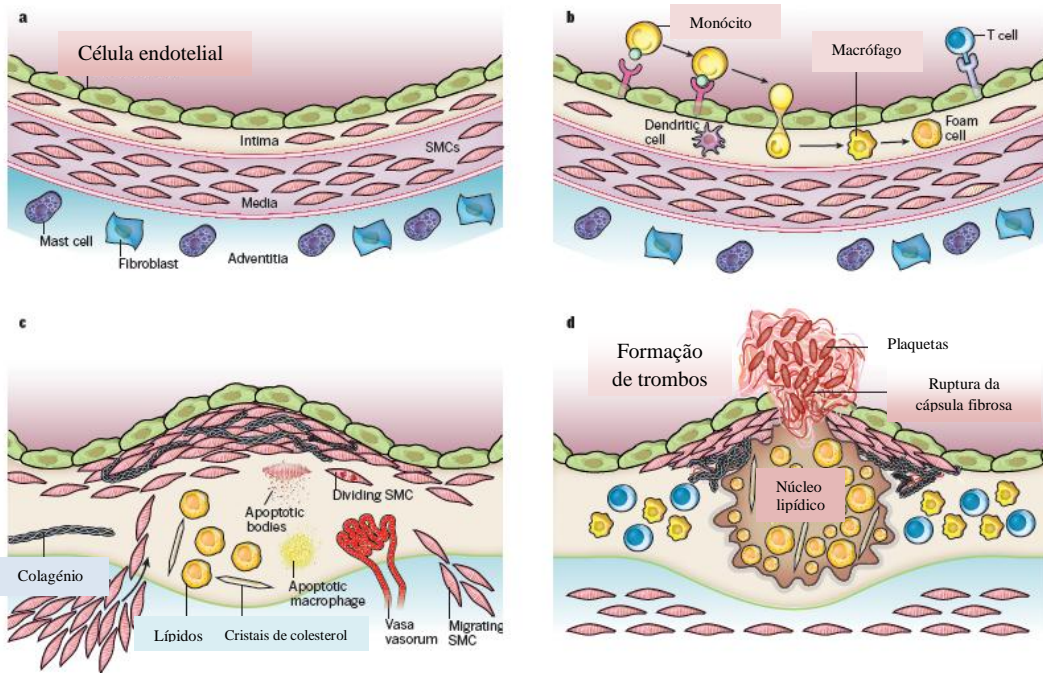
O desenvolvimento da aterosclerose e a estabilidade da placa aterosclerótica determinam a evolução da doença cardiovascular, que está dependente do equilíbrio entre os estímulos pró-inflamatórios, com os mecanismos de defesa anti-inflamatórios e anti-oxidantes do nosso organismo (Galle *et al.*, 2006). Existem vários mecanismos capazes de estimular a formação de espécies reactivas de oxigénio como por exemplo o *stress* ambiental, a proteína C-reativa, o eixo angiotensina-renina-aldosterona, entre outros (Pejic & Lee, 2006; Musunuru, 2010).

Contudo, a própria LDL oxidada, além de diminuir a função do óxido nítrico, também é capaz de estimular a formação de radicais de oxigénio, originando assim um ciclo vicioso (Figura 15) (Galle *et al.*, 2006).

Neste sentido, a LDL oxidada que se acumula no interior dos vasos sanguíneos contribui para a patogénese da disfunção vascular precoce e no desenvolvimento da aterosclerose (Figura 16) (Hansson *et al.*, 2011).



**Figura 15:** Efeitos da LDL oxidada sobre as células vasculares (Adaptado de Galle *et al.*, 2006)

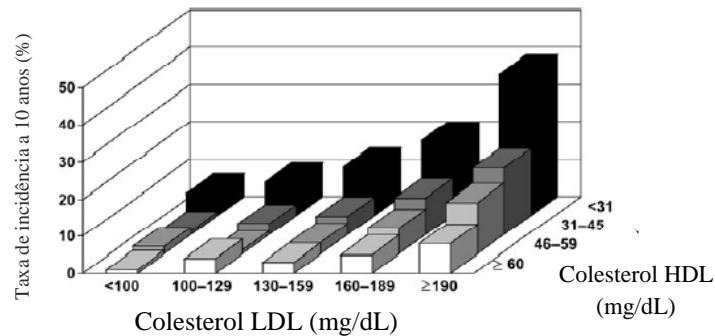


**Figura 16:** Fases do desenvolvimento da lesão aterosclerótica (Modificado de Libby *et al.*, 2011)

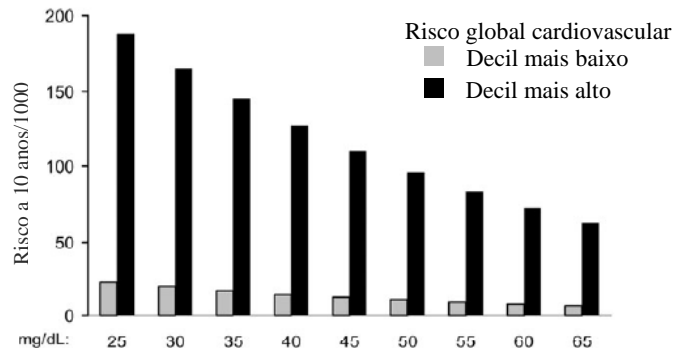
O colesterol total elevado é um factor de risco para a doença isquémica cardíaca e para o acidente vascular cerebral (Baigent *et al.*, 2005; Assmann, 2006). Uma redução de 10% do colesterol total em homens com 40 anos tem reduzido em 50% a ocorrência de doenças cardíacas, num período de cinco anos, e a mesma redução em homens com 70 anos diminui o risco em 20% no mesmo período (WHO, 2011).

Existe uma relação entre os níveis plasmáticos de HDL com o risco cardiovascular: um aumento de 1 mg/dL corresponde a 1% no decréscimo do risco

(Gotto, 2005). Aliás, as baixas concentrações de HDL têm um maior peso no risco global do que as elevadas concentrações de LDL (Durrington, 2003). Este facto é observado no estudo PROCAM, no qual a redução do colesterol HDL aumentou o risco global cardiovascular, em qualquer nível do colesterol LDL (Figura 17) (Assmann *et al.*, 1996). Outro estudo confirmou esta relação: ocorreram reduções mais significativas no grupo de indivíduos que tinham um risco global cardiovascular mais elevado no estudo de PROCAM, quando comparado com os indivíduos com um risco mais baixo, isto é, intervenções em indivíduos de alto risco para corrigir os níveis baixos de colesterol HDL são susceptíveis de proporcionar um maior benefício em termos de protecção cardiovascular (Figura 18) (Assmann, 2006).



**Figura 17:** Contribuição relativa do colesterol LDL e HDL para o risco de doença coronária, de acordo com o estudo PROCAM (Modificado de Assmann, 2006)



**Figura 18:** Relação entre as alterações nos níveis de colesterol HDL com o risco cardiovascular do estudo PROCAM em indivíduos nos decis mais altos e mais baixos para o risco cardiovascular (Modificado de Assmann, 2006)

No caso dos níveis de LDL, existe uma relação linear em que o risco aumenta 2% por cada aumento de 1% (Durrington, 2003).

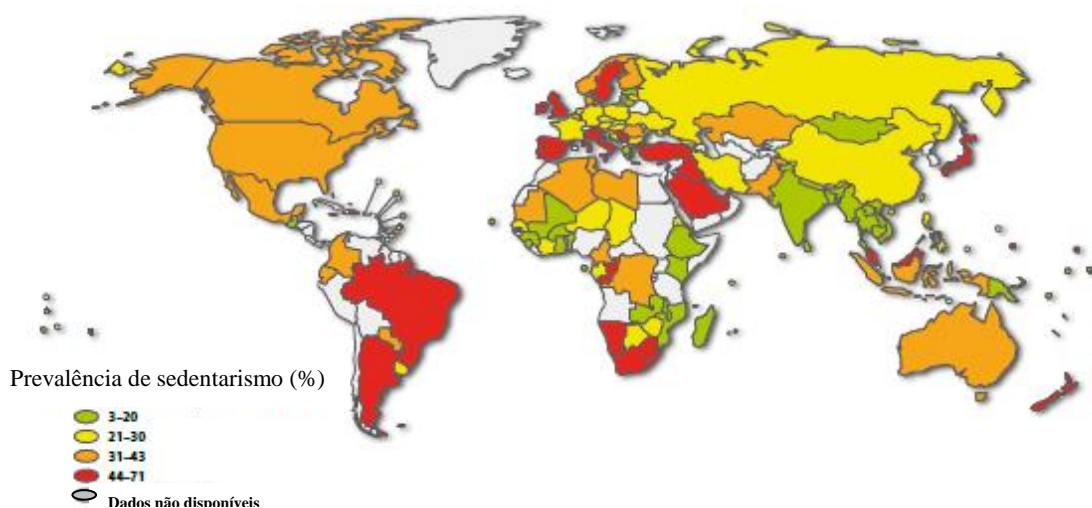
A relação entre os níveis de triglicéridos com o risco cardiovascular foi mais complexa: ao contrário do colesterol HDL, os triglicéridos não prevêm significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, há evidências

de que os triglicéridos aumentaram significativamente o risco global cardiovascular em indivíduos com um elevado ratio de colesterol LDL e HDL (Assmann *et al.*, 1996).

## 2.5 Sedentarismo

O sedentarismo pode ser definido como a prática inferior a 30 minutos de actividade física moderada a vigorosa em pelo menos cinco dias por semana. Estimativas recentes referem que o sedentarismo pode ser responsável por 9% de toda a mortalidade prematura no mundo, causando 3,2 milhões de mortes por ano e 32,1 milhões de DALY's, representando 2,1% do total (Mendis *et al.*, 2011).

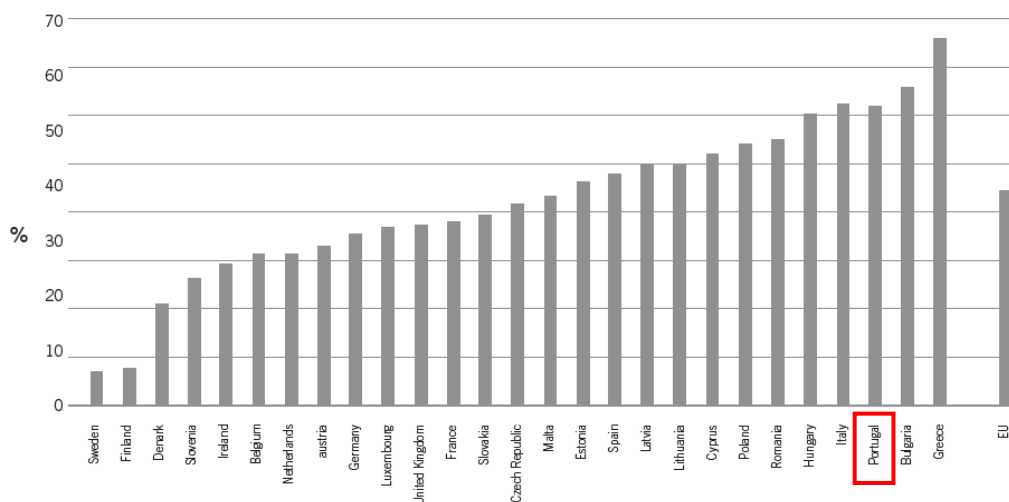
O relatório mundial da WHO de 2011 mostra que a maior prevalência de actividade física insuficiente regista-se na zona das Américas e no Mediterrâneo Oriental, e também que a prevalência é mais acentuada nos países de alto rendimento e é provável que continue elevada devido ao aumento da automatização no trabalho, à popularização dos computadores pessoais e de televisões e no uso de veículos (Figura 19) (WHO, 2011).



**Figura 19:** Prevalência da actividade física insuficiente em adultos de sexo masculino com idade superior a 15 anos (Modificado de WHO, 2011)

Cerca de 40 a 60% da população da União Europeia leva uma vida sedentária (Warren *et al.*, 2010): os países escandinavos e a Irlanda têm as maiores taxas de prática de exercício físico regular, ao contrário da população dos países do Sul da Europa que tendem a ser menos propensos a praticar desporto (Figura 20) e mais de um quarto dos

inquiridos em países como Chipre, Grécia, Itália e Portugal relataram nunca fazer qualquer tipo de actividade física no seu dia-a-dia (Nichols *et al.*, 2012).



**Figura 20:** Prevalência europeia de sedentarismo nos adultos (Adaptado de Nichols *et al.*, 2012)

Um estilo de vida sedentário é um dos principais factores de risco ligados às doenças cardiovasculares (Shiroma & Lee, 2010; Wilmot *et al.*, 2012; Chomistek *et al.*, 2013). Estudos recentes evidenciam que um comportamento sedentário tem uma influência directa sobre o metabolismo lipídico e na função vascular (Tremblay *et al.*, 2010; Warren *et al.*, 2010; Chomistek *et al.*, 2013).

Um dos efeitos demonstrados pelo sedentarismo é a disfunção metabólica caracterizada pelo aumento dos níveis plasmáticos de triglicéridos, a diminuição dos níveis de HDL e também a sensibilidade à insulina (Tremblay *et al.*, 2010). Estas modificações podem ser mediadas através da alteração da actividade da lipoproteína lípase (LPL): esta enzima é responsável pela absorção dos ácidos gordos livres no músculo-esquelético e no tecido adiposo, e a sua actividade pode estar reduzida em cerca de 18% em resposta a um comportamento sedentário, tanto agudo como crónico. Vários estudos também relatam uma alteração no metabolismo dos hidratos de carbono pela modificação da proteína transportadora da glicose (GLUT), que está diminuída em indivíduos com um baixo nível de actividade física, aumentando assim o risco cardiometabólico (Phillips *et al.*, 2003; Hamburg *et al.*, 2007).

Outro efeito que está relacionado com o sedentarismo é a redução da circulação sanguínea através da baixa contracção muscular, da diminuição da vasodilatação dependente do endotélio e pelo aumento das lesões na parede interna dos vasos

sanguíneos (Tremblay *et al.*, 2010). Ao comprometer o trabalho conjunto dos músculos e das válvulas venosas, o sedentarismo dificulta o retorno venoso e pelo facto de ocorrerem alterações na direcção do fluxo sanguíneo, aumentam a turbulência e a pressão no interior dos vasos, provocando lesões no endotélio favorecendo assim o desenvolvimento de trombos (massa de plaquetas, glóbulos brancos, vermelhos e fibrina) (Gaspar, 2004).

Certos comportamentos sedentários, como por exemplo ver televisão, conduzir e estar sentado, estão fortemente associados com o aumento do risco de desenvolvimento de dislipidemia (Aadahl *et al.*, 2007), obesidade (Colditz *et al.*, 2003, Day *et al.*, 2003), diabetes mellitus de tipo 2 (Hamilton *et al.*, 2007; Cerin *et al.*, 2007; Dunstan *et al.*, 2008), hipertensão arterial (Day *et al.*, 2003) e consequente síndrome metabólica (Hamilton *et al.*, 2007).

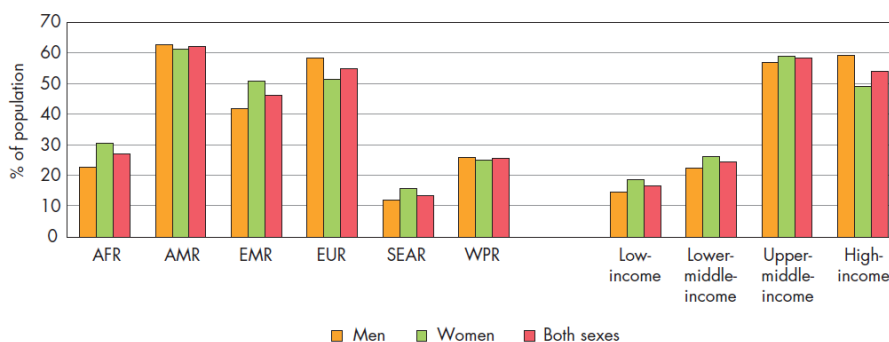
De acordo com Wilmot (2012), um nível elevado de sedentarismo está associado a um aumento de 112% no risco relativo de diabetes mellitus, um aumento de 147% no risco de doença cardiovascular, um aumento de 90% no risco de mortalidade cardiovascular e um aumento de 49% no risco de mortalidade total, referindo ainda que a actividade física tem um efeito protector contra a mortalidade por DCV.

Através dos vários benefícios relacionados com a prática de exercício físico regular, como o aumento da função endotelial que estabiliza a pressão arterial, a contribuição para a perda de peso, o controlo da glicemia e a sensibilidade à insulina (Caspersen & Ford, 2012), estima-se reduzir o risco de doença isquémica cardíaca em 30% e o risco de diabetes mellitus em 27% (Chomistek *et al.*, 2013).

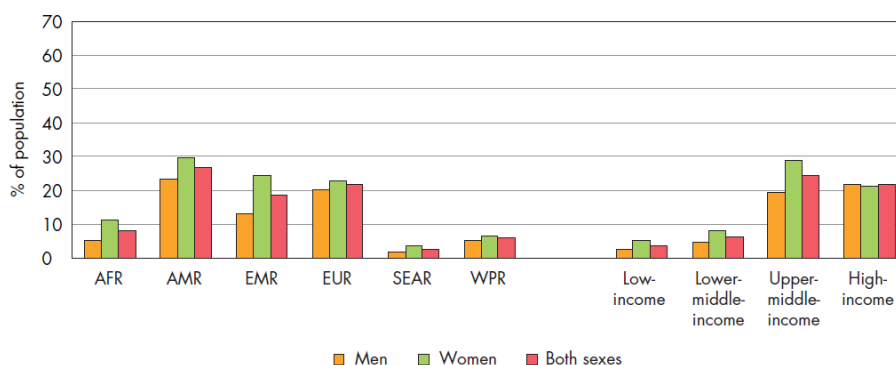
## 2.6 Obesidade/Excesso de peso

A obesidade, uma doença na qual ocorre uma acumulação de massa gorda em excesso que representa um risco para a saúde (WHO, 2013), é reconhecida pela OMS como a epidemia do 3º milénio, estando presente em todas as idades, estratos económicos, etnias e continentes, apresentando uma prevalência crescente principalmente nos países desenvolvidos, como resultado das mudanças no estilo de vida (Monteiro, 2010). Actualmente existem cerca de 312 milhões de adultos obesos e 1,1 biliões com excesso de peso. Como consequência do excesso de peso e da obesidade, 2,8 milhões de pessoas morrem por ano (Mendis *et al.*, 2011).

A maior prevalência de excesso de peso e de obesidade regista-se na região da América do Norte e do Sul (cerca de 62% e 30%, respectivamente, para ambos os sexos) e a mais baixa no Sudeste da Ásia (cerca de 14% e 5%, respectivamente) (Figura 21 e 22). É curioso visualizar que em todas as regiões da OMS, a percentagem de mulheres obesas é superior à dos homens, e também o facto de cerca de metade das mulheres que têm excesso de peso são obesas nas três maiores regiões da OMS: Europa, América e Mediterrâneo oriental (WHO, 2011).

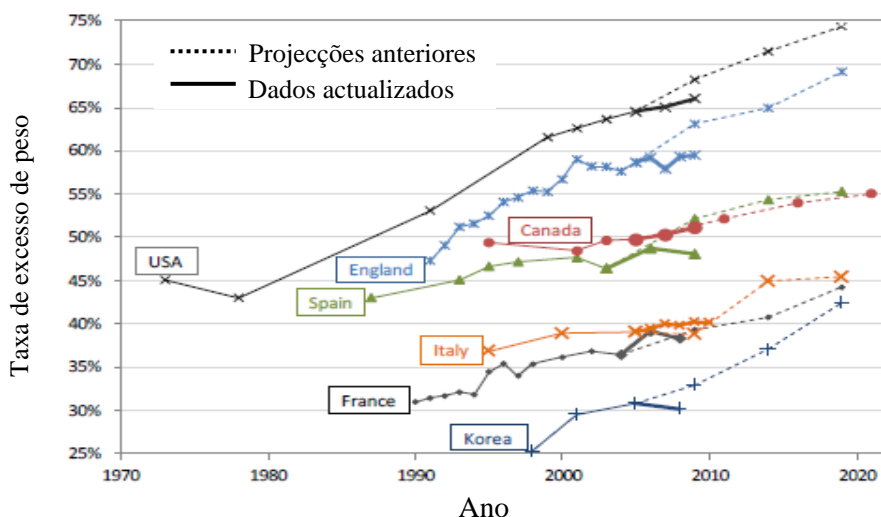


**Figura 21:** Prevalência de excesso de peso nas várias regiões da OMS em adultos com idade superior a 20 anos (Adaptado de WHO, 2011)



**Figura 22:** Prevalência de obesidade nas várias regiões da OMS em adultos com idade superior a 20 anos (Adaptado de WHO, 2011)

Desde 1980 que as taxas de excesso de peso duplicaram ou triplicaram em 19 dos 34 países que constituem a OCDE. Os últimos dados mostram um aumento ligeiro de 2 a 3% em países como Espanha e França, aumentos superiores na ordem dos 4,5% no Canadá e nos Estados Unidos da América, e também uma projecção negativa para 2020 (Figura 23) (Sassi & Devaux, 2012).



**Figura 23:** Taxas de excesso de peso em alguns países da OCDE (Modificado de Sassi & Devaux, 2012)

Em Portugal, mais de dois terços da população tem excesso de peso ou é obesa, registando uma prevalência nos homens de 46,7% e de 38,1% nas mulheres (Sardinha et al, 2012). Comparando com os dados do estudo realizado por Camolas *et al.* (2005), houve um aumento ligeiro de obesidade masculina e feminina de 1,5% e 3,0%, respectivamente (Camolas *et al.*, 2008, Sardinha *et al.*, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2011) a prevalência de excesso de peso e de obesidade nas crianças está a aumentar em países em vias de desenvolvimento, bem como em muitos países europeus. Na Europa 31,8% das crianças têm excesso de peso e destes, 7 a 9% são obesos. Embora em Portugal a maioria dos estudos de prevalência de obesidade e de excesso de peso terem sido realizados em adultos, é possível verificar uma tendência no aumento de peso em crianças ao longo dos últimos 30 anos. Dados recentes relativos ao ano de 2011 indicam uma prevalência nacional de excesso de peso de 33%, acompanhando a tendência crescente de outros países do Sul da Europa como Espanha, Grécia e Itália (Albuquerque *et al*, 2012).

O índice de massa corporal, calculado pelo quociente entre o peso (kg) e a altura (m)<sup>2</sup> de um indivíduo, tem sido amplamente utilizado para definir as várias categorias de peso corporal (Poirier *et al.*, 2002) porque o seu aumento está significativamente associado ao aparecimento de eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio, insuficiência coronária e a morte súbita (Wilson *et al.*, 2002; Mathew *et al.*, 2008; Lavie *et al.*, 2009; Monteiro, 2010;).

De acordo com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, a estratificação para o adulto é feita da seguinte forma (Tabela 6) (Perk *et al.*, 2012):

**Tabela 6:** Classificação do peso corporal em adultos de acordo com o índice de massa corporal (Modificado de Perk *et al.*, 2012)

Adultos (>18 anos)	Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )
Baixo peso	<18,5
Normal	18,5-24,9
Excesso de peso	25-29,9
Obeso	≥30
Grau 1	30-34,9
Grau 2	35-39,9
Grau 3	≥40
Grau 4	≥50
Grau 5	≥60

Existem outros índices, como por exemplo a medição do perímetro da cintura, a razão cintura/anca e cintura/altura, que têm sido utilizados com menor frequência mas que podem ser mais importantes na determinação do risco cardiovascular além do IMC, porque centram-se na distribuição local do tecido adiposo (obesidade abdominal, central ou visceral) (Lavie *et al.*, 2009), que é considerada mais aterogénica com uma maior correlação com o aparecimento de eventos cardiovasculares (Poirier *et al.*, 2006; Monteiro, 2010).

A obesidade é uma doença multifactorial que interage com os factores genéticos e ambientais que têm um papel fulcral na progressão ou no atraso do seu desenvolvimento (Monteiro, 2010), e vários estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado uma relação entre o excesso de peso ou a obesidade com a morbilidade e a mortalidade cardiovascular e total (Wilson *et al.*, 2002; Abbasi *et al.*, 2002).

O aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares relacionados com a obesidade ou o excesso de peso, tanto pode ser mediado indirectamente através de factores de risco como a hipertensão arterial, a intolerância à glucose, a diabetes de tipo 2 e a dislipidemia, ou através dos efeitos de distúrbio do sono associados à obesidade, assim como directamente através da acção endócrina e secretória do tecido adiposo (Mathew *et al.*, 2008; Lavie *et al.*, 2009).

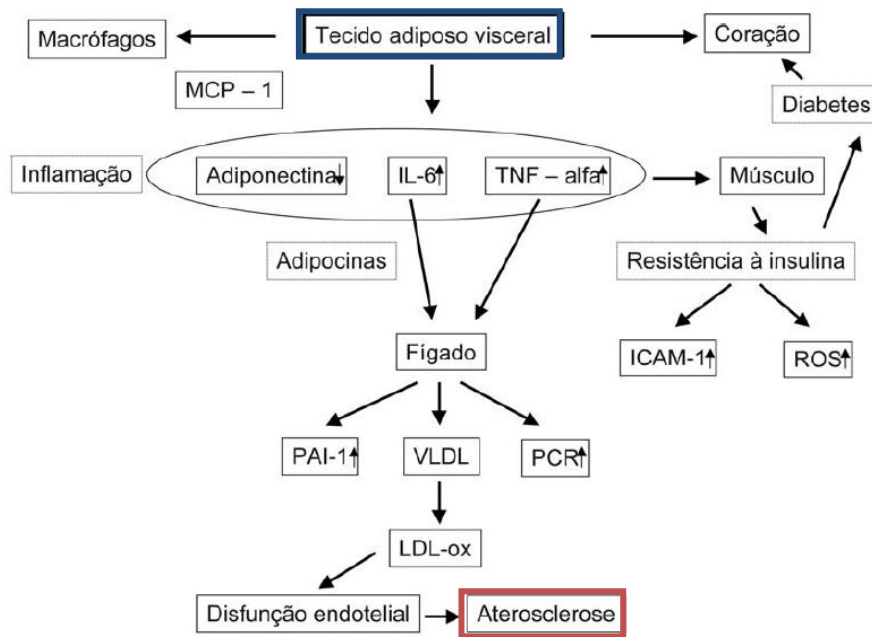
O tecido adiposo, além de ser um reservatório de armazenamento de energia, é também considerado um órgão endócrino e secretor de várias substâncias bioactivas:

angiotensinogénio, adiponectina, inibidor do activador do plasminogénio, interleucinas 6, 8 e 10, factor de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , ácidos gordos livres e leptina, que estão presentes em maiores concentrações em pessoas obesas (Mathew *et al.*, 2008; Monteiro, 2010). Além destas substâncias actuarem no sistema cardiovascular, criando um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (Lavie *et al.*, 2009), são responsáveis pela homeostase corporal, desempenhando um papel fulcral nos vários processos biológicos e fisiológicos que inclui a ingestão de energia, o metabolismo lipídico e glicídico, a angiogénese e remodelação vascular, pressão arterial e coagulação (Poirier *et al.*, 2002; 2006).

O tecido adiposo, além de ser constituído pelos adipócitos, possui células imunes como os macrófagos que representam cerca de 10% da sua celularidade, estando a acção destes dois elementos intimamente relacionada (Hossain *et al.*, 2007). A leptina, principal hormona responsável pelo controlo do apetite, produzida pelos adipócitos, conduz à transmigração de monócitos e conseqüentemente aumento e acumulação de macrófagos no tecido adiposo, que irá aumentar a produção de TNF- $\alpha$  e de IL-6 (Fantuzzi, 2005; Haffner, 2007; Zhang *et al.*, 2008)

A IL-6, produzida no tecido adiposo visceral, além de ser um importante regulador na produção hepática da proteína C-reativa, também interfere na secreção da adiponectina no tecido adiposo (Abdella *et al.*, 2005; Berg & Scherer, 2005). Esta substância actua como um modulador biológico endógeno de remodelação vascular, atenuando as respostas inflamatórias na parede dos vasos e também reduz a indução de moléculas de adesão endotelial (ICAM-1) (Berg & Scherer, 2005). Os elevados níveis plasmáticos de adiponectina parecem suprimir o desenvolvimento de aterosclerose (Matsuda *et al.*, 2002).

Por outro lado, o TNF- $\alpha$  que estimula o aparecimento da insulino-resistência nos obesos e regula a produção hepática de PCR, induz a expressão da IL-6 (Trayhurn, 2005; Monteiro, 2010). Assim, todas estas substâncias desencadeiam um estado de inflamação crónica ligeiro que está associado à obesidade visceral, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento da DCV aterosclerótica (Figura 24) (Monteiro, 2010):



**Figura 24:** O tecido adiposo visceral e o risco cardiovascular (Adaptado de Monteiro, 2010)

Uma das complicações precoces cardiovascular é a aterosclerose, resultado da alta prevalência de hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes mellitus de tipo 2 que desenvolvem um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, que acompanha a acumulação excessiva de tecido adiposo nestes indivíduos (Poirier *et al.*; 2002; Wilson *et al.*, 2002).

Relativamente às complicações tardias, pelo facto da obesidade estimular a actividade simpática, resultando num aumento do volume total de sangue e do débito cardíaco, os indivíduos com excesso de peso e obesos desenvolvem muito frequentemente uma dilatação do ventrículo esquerdo, independentemente da pressão arterial e da idade. O risco de ocorrer uma hipertrofia ventricular esquerda e insuficiências cardíaca está por isso aumentado nestes indivíduos (Lavie *et al.*, 2009). Na verdade, para cada aumento de uma unidade no IMC, ocorre um aumento de 4% e de 6% no risco de acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico, respectivamente (Tabela 7) (Wilson *et al.*, 2002; Mathew *et al.*, 2008; Lavie *et al.*, 2009).

**Tabela 7:** Incidência de fatores de risco e eventos cardiovasculares de acordo com o IMC (Modificado de Wilson *et al.*, 2002)

	Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )		
	18,5-24,9	25,0-29,9	≥30,0
<b>Factor de risco</b>	Homens/Mulheres		
Hipertensão arterial	4,0/4,0	5,8/7,4	8,5/11,2
Hipercolesterolemia	10,2/13,0	11,0/15,9	10,2/13,6
Diabetes mellitus	1,1/1,3	1,5/1,4	2,4/2,0
Qualquer um dos FR acima	14,7/16,5	17,1/23,1	23,1/23,6
<b>Evento</b>	Homens/Mulheres		
Angina de peito	1,1/0,7	1,6/1,2	2,1/1,6
Enfarte do miocárdio	1,3/0,4	1,7/0,4	1,6/0,7
Doença arterial coronária	2,3/1,1	3,3/1,7	4,0/2,4
Doença cerebrovascular	0,5/0,4	0,7/0,6	1,0/0,6
Doença cardiovascular total	3,8/2,1	4,7/2,9	5,7/4,1
Mortalidade cardiovascular	0,7/0,4	0,7/0,3	0,7/0,7
Mortalidade total	2,4/1,2	1,6/1,2	2,2/1,6

## 2.7 Síndrome metabólica

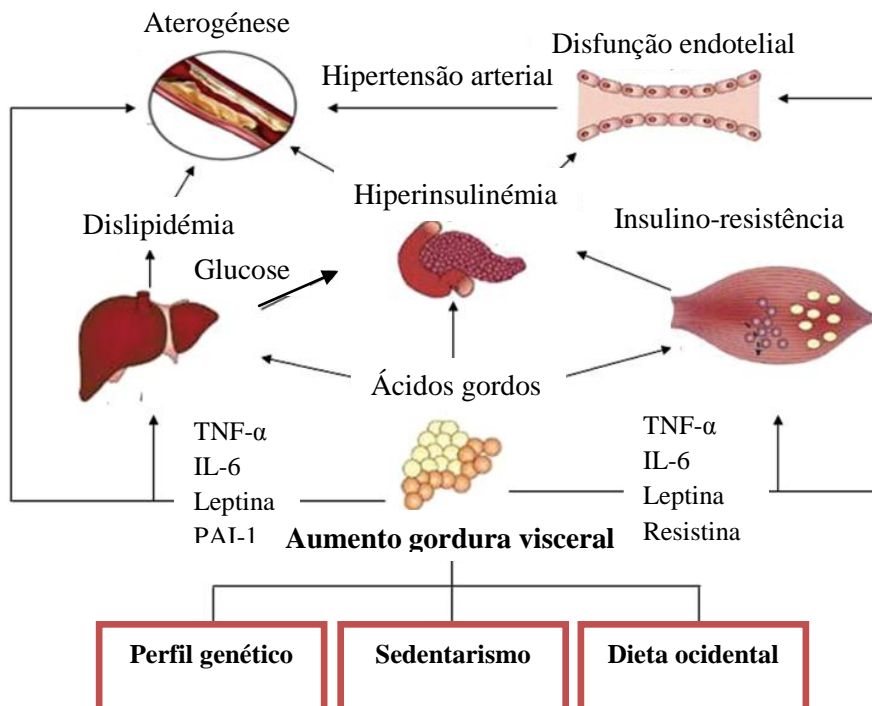
A maioria dos indivíduos que desenvolvem uma doença cardiovascular têm múltiplos factores de risco, que frequentemente se agregam podendo dar origem à síndrome metabólica/cardiometabólica, que engloba um conjunto de factores de risco metabólicos que estão associados a um aumento do risco de diabetes mellitus de tipo 2 e doença cardiovascular (Saely *et al.*, 2005; Potenza & Mechanick, 2009).

O NCEP definiu a síndrome metabólica como a presença de pelo menos três dos seguintes cinco marcadores num determinado indivíduo: obesidade abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensão arterial, hiperglicemia associada à resistência à insulina e hipertrigliceridemia (Grundy *et al.*, 2004). Por outro lado, a OMS estabeleceu um critério diferente para a sua definição e diagnóstico (Carneiro, 2004), estando as diferenças entre eles os dois representadas na seguinte tabela (Tabela 8) (Potenza & Mechanick, 2009):

**Tabela 8:** Critérios para o diagnóstico e definição de fatores de risco para a síndrome metabólica, de acordo com a OMS e o NCEP ATP III (Modificado de Potenza & Mechanick, 2009)

Factor de risco	WHO	NCEP ATP III
<u>Critérios para o diagnóstico</u>	DM tipo 2/diminuição da tolerância à glucose + 2 factores de risco	Quaisquer dos 3 seguintes factores de risco
Obesidade abdominal	Homens: rácio cintura-anca >0,9 Mulheres: rácio cintura-anca >0,85 e/ou IMC >30	Homens: circunferência abdominal > 40 cm Mulheres: circunferência abdominal > 35 cm
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150	≥ 150
Colesterol HDL (mg/dL)	Homens: <35 Mulheres: <39	Homens: <40 Mulheres: <50
Hipertensão arterial (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85
Glicemia em jejum (mg/dL)	Nenhum valor referido	≥ 100
Microalbuminúria	30 mg de albumina/g de creatinina	Não utilizado

As principais etiologias envolvidas na síndrome metabólica são genéticas e ambientais como o excesso de peso, a obesidade e o sedentarismo que levam a uma resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinémia, assim como a uma disfunção endotelial e inflamação, através da alteração da função das células adiposas que secretam várias hormonas e citocinas, levando a uma acumulação de gordura nos tecidos, especialmente no músculo cardíaco (Figura 25) (Handelsman, 2009).



**Figura 25:** Os mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica (Modificado de Potenza & Mechanick, 2009)

Através dos vários mecanismos fisiopatológicos anteriormente referidos, a síndrome metabólica duplica o risco associado à mortalidade por doença arterial coronária e outras doenças cardiovasculares (Kumpusalo *et al.*, 2002; Malik *et al.*, 2004; Haffner, 2006; Mottillo *et al.*, 2010). A determinação do grau do risco depende precisamente como a síndrome é definida (Haffner, 2006), porque embora a diabetes mellitus seja considerada como um equivalente do risco de doença arterial coronária, a sua presença ou ausência em conjunto com a síndrome metabólica continua a estabelecer um risco elevado para a ocorrência de um evento cardiovascular (Tabela 9) (Malik *et al.*, 2004).

**Tabela 9:** Risco relativo de mortalidade cardiovascular de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus (DM) e síndrome metabólica (Sind. Met.) (Modificado de Haffner, 2006)

	Risco relativo	
	Sexo feminino	Sexo masculino
Ausência DM, Ausência Sind. Met.	1,00	1,00
Ausência DM, Presença Sind. Met.	2,07	1,96
Presença DM, Ausência Sind. Met.	3,53	2,34
Presença DM, Presença Sind. Met.	8,19	3,09

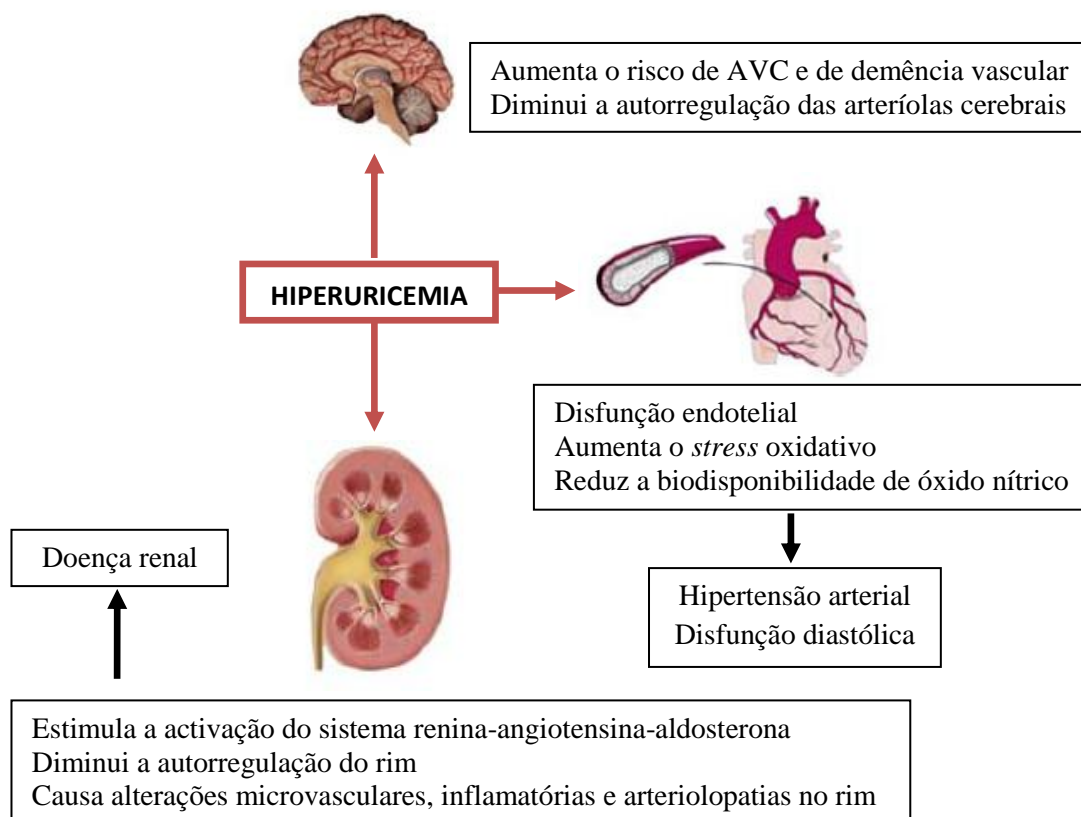
## 2.8 Hiperuricémia

Durante décadas o papel do ácido úrico como um marcador independente do risco cardiovascular tem sido controverso, pela estreita correlação que o ácido úrico tem com outros factores de risco independentes como a hipertensão arterial, a obesidade, a diabetes mellitus e a dislipidémia (Niskanen *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2010; Skak-Nielsen *et al.*, 2013; Jeemon & Prabhakaran, 2013), dificultando assim estabelecer uma relação causal com o desenvolvimento da doença cardiovascular.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo exógeno e endógeno das purinas (Kim *et al.*, 2010; Borghi *et al.*, 2013) e a hiperuricémia é caracterizada pelos níveis plasmáticos de ácido úrico superiores a 7 mg/dL nos homens e 6 mg/dL nas mulheres, devido à acção uricosúrica que ocorre no sexo feminino (Guimarães *et al.*, 2004).

A níveis séricos normais, o ácido úrico exerce algumas propriedades antioxidantes mas a níveis elevados actua como um promotor do *stress* oxidativo (Borghi *et*

*al.*, 2013), conduzindo a uma diminuição da função endotelial, através da inibição do óxido nítrico, da proliferação das células endoteliais, da estimulação da PCR e também do sistema angiotensina-renina-aldosterona (Figura 26) (Kanbay *et al.*, 2013).



**Figura 26:** Mecanismos pelos quais o ácido úrico desencadeia a doença cardiovascular e renal e a hipertensão (Modificado de Kanbay *et al.*, 2013)

A hiperuricémia está presente em 89% dos adolescentes em fase precoce de desenvolvimento da hipertensão arterial, e entre 20 a 50% na hipertensão não controlada nos adultos (Kang, 2010), sendo por isso considerada como um dos melhores marcadores para prever esta patologia. Pelo facto de ser um forte factor de risco independente, o estudo de Kanbay (2013) concluiu que, por cada aumento de 1 mg/dL de ácido úrico, o risco relativo para desenvolver a hipertensão arterial é de 1,13.

No caso das doenças cardiovasculares, existem vários estudos que relataram que a hiperuricémia foi frequentemente observada em doentes com um risco elevado (Kim *et al.*, 2010), e que suportam uma associação independente entre a hiperuricémia com a morbidade e mortalidade por doença arterial coronária: o risco aumentou 12% por cada aumento de 1mg/dL de ácido úrico (Borghetti *et al.*, 2013).

Contudo, existem outros estudos que afirmaram não ter encontrado nenhuma evidência de um efeito causal do ácido úrico sobre as doenças cardiovasculares (Palmer *et al.*, 2013).

## 2.9 Factores não modificáveis

A maioria das doenças cardiovasculares têm como causa factores de risco que podem ser controlados, tratados ou modificados. No entanto, existem outros que não são passíveis de serem alterados como por exemplo a idade, o sexo, a etnia e a história familiar (Vaz *et al.*, 2005).

Pela análise das estatísticas globais de mortalidade e morbidade, as doenças cardiovasculares são cada vez mais comuns à medida que um indivíduo envelhece (Perk *et al.*, 2012), sendo por essa razão a idade um factor de risco independente: depois dos 40 anos de idade, o risco de desenvolver uma doença arterial coronária é de 49% para os homens e de 32% para as mulheres (Roger *et al.*, 2012) e, após os 55 anos, o risco de ocorrer um AVC duplica a cada período de dez anos em ambos os sexos (Pimenta, 2001).

Em termos absolutos, os homens estão mais susceptíveis em vir a desenvolver uma doença cardiovascular, atingindo-o numa fase mais precoce da sua vida, comparando com o sexo feminino (Matthews & Stoney, 1998). Contudo, após a menopausa, o risco aumenta no sexo feminino pela perda do efeito protector do perfil hormonal estrogénico (Gama *et al.*, 2010).

Pelo facto dos indivíduos de raça negra apresentarem uma alta prevalência de factores de risco *major* como a hipertensão arterial, a diabetes mellitus e a obesidade, que contribuem para as elevadas taxas de mortalidade, este tipo de população tem um maior risco de desenvolver uma doença cardiovascular em comparação com os indivíduos caucasianos (Gama *et al.*, 2010).

A hereditariedade desempenha um papel importante na quantificação global do risco. A predisposição genética de um indivíduo para o desenvolvimento de uma doença cardiovascular é influenciada pela história familiar de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e de diabetes mellitus, pelo grau de parentesco, e principalmente quando ocorre em familiares do sexo masculino antes dos

55 anos e nas mulheres antes dos 65 anos, associando-se assim um risco cerca de duas vezes superior de vir a sofrer de uma doença cardiovascular (D'Agostino *et al.*, 2004; Murabito, 2005).

### **3. Avaliação do risco da morbidade e mortalidade cardiovascular**

Como discutido anteriormente, a coexistência de múltiplos factores de risco no mesmo indivíduo traduz-se numa potenciação do risco global cardiovascular, através do efeito sinérgico e multiplicativo que surge na interação entre os vários factores de risco, razão pela qual o risco global é mais do que a soma do risco dos vários factores isolados, dando-se assim primazia em tratar o indivíduo como um todo e não apenas nos factores que apresenta (Gama *et al.*, 2010; Silva, 2010; Perk *et al.*, 2012).

Por essa razão, e pelo facto das doenças cardiovasculares terem uma natureza multifactorial, surgiu a necessidade de avaliar o risco global da morbidade e mortalidade nos indivíduos considerados em risco de desenvolver um evento cardiovascular, isto é, os que têm factores de risco mas ainda sem doença estabelecida (Mafra & Oliveira, 2008). Através desta avaliação, permite-nos como profissionais de saúde (Mafra & Oliveira, 2008; DGS, 2013):

- Quantificar o risco e identificar as pessoas com um risco elevado;
- Estabelecer metas terapêuticas, avaliando a necessidade de uma intervenção farmacológica e modular a sua intensidade;
- Motivar os indivíduos para o cumprimento dos objectivos propostos, mostrando os vários benefícios obtidos com a redução dos factores de risco.

A prevenção primária das doenças cardiovasculares é por isso um dos objectivos principais do cálculo do risco global, e para esse efeito existem várias escalas que quantificam o risco de um determinado indivíduo, como por exemplo a escala de Framingham (Anexo 1) e o SCORE (Anexo 2 e 3) (Cooney *et al.*, 2009).

Após ter identificado os factores de risco para a doença coronária arterial, o estudo de Framingham deu o primeiro passo na avaliação do risco global, criando uma escala que permite a avaliação da mortalidade e da morbidade por doença coronária,

através de vários parâmetros como a idade, o sexo, o colesterol total, o colesterol LDL e HDL, pressão arterial e a presença ou não de diabetes mellitus e de tabagismo (Wilson *et al.*, 1998).

Actualmente, é a escala mais conhecida e a mais utilizada em todo o mundo, sendo possível através de um sistema de pontuação, calcular o risco absoluto de desenvolver uma doença coronária fatal ou não fatal nos próximos dez anos de vida (Wilson *et al.*, 1998; Bitton & Gaziano, 2010). Ficou definido que a partir de um risco superior ou igual a 20% será necessário uma intensa intervenção na modificação dos vários factores de risco (Wilson *et al.*, 1998).

O SCORE teve como objectivo substituir ou complementar a escala de Framingham: consiste num sistema de pontuação de risco aplicável à população europeia através dos dados obtidos de 12 países europeus (Conroy *et al.*, 2003). É actualmente o instrumento recomendado em Portugal e na Europa, de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Direcção-geral da Saúde (Perk *et al.*, 2012; DGS, 2013).

Esta escala é constituída por folhas de cálculo desenhadas para as regiões da Europa consideradas de alto risco e para as regiões de baixo risco cardiovascular, porque existe uma grande heterogeneidade de mortalidade nos vários países europeus, e de forma a permitir a reproductibilidade, o SCORE exclui os eventos não fatais, ao contrário da escala de Framingham, avaliando assim a mortalidade por doença cardiovascular total, ou seja, o risco absoluto de doença cardiovascular fatal a 10 anos, que inclui a doença coronária fatal e a doença não coronária fatal (Conroy *et al.*, 2004; Mafra & Oliveira, 2008).

A estimativa do risco absoluto, além de ter conta a diabetes mellitus e os antecedentes pessoais de AVC, baseia-se nas variáveis sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total ou o rácio colesterol total/colesterol HDL, classificando-o em sete categorias desde inferior a 1% até 15% ou superior, cada um com uma cor correspondente (DGS, 2013). São recomendadas intervenções farmacológicas e preventivas para um risco absoluto igual ou superior a 5% (Conroy *et al.*, 2003; Mafra & Oliveira, 2008; DGS, 2013).

As características de cada sistema de avaliação do risco podem ser resumidas na seguinte tabela (Tabela 10):

**Tabela 10:** Características dos sistemas de estimativa de risco de Framingham e de SCORE (Modificado de Cooney *et al.*, 2009)

	<b>Escala de Framingham</b>	<b>SCORE</b>
<b>Base de dados</b>	Framingham Heart Study e Framingham Offspring Study	Estudos prospectivos de 12 países europeus
<b>População</b>	Norte-Americana	Europeia
<b>Tipo de avaliação</b>	Risco de ocorrência de eventos coronários a 10 anos	Risco de mortalidade cardiovascular a 10 anos
<b>Faixa etária</b>	30-75 anos	40-65 anos
<b>Variáveis</b>	Sexo, idade, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial, diabetes mellitus, tabagismo	Sexo, idade, colesterol total, rácio colesterol total/colesterol HDL, pressão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, história pessoal de AVC

Foi comprovado que o rácio colesterol total/colesterol HDL não demonstrou resultados superiores nem um maior rigor na estimativa do cálculo do risco global. Contudo, é possível que a sua não inclusão possa vir a subestimar o risco nomeadamente nas mulheres e nos idosos (Silva, 2010).

Ambos os sistemas de avaliação do risco global são intuitivos, muito fáceis de usar, levam em conta a natureza multifactorial da doença cardiovascular, estabelecem uma linguagem comum de risco para os profissionais de saúde e permitem uma flexibilização na gestão do risco se o nível de um determinado factor de risco não puder ser atingido (Perk *et al.*, 2012). Contudo, existem algumas limitações que são comuns às duas escalas (Wilson *et al.*, 1998; Conroy *et al.*, 2003; Cooney *et al.*, 2009):

- Não levam em consideração outros parâmetros que influenciam avaliação do risco global como a obesidade/excesso de peso, o sedentarismo, a carga tabágica, a etnia, a hipertrigliceridémia, a menopausa prematura, os antecedentes familiares, a hipertrofia ventricular esquerda, a disfunção renal, a aterosclerose subclínica, a alteração da glicemia em jejum, a diminuição na tolerância à glicose e também a duração da exposição ao factor de risco;
- A utilização das faixas etárias pode induzir a uma falta de rigor quando o indivíduo se situa entre o escalão etário anterior e posterior;

- Existe um excesso de risco nos indivíduos com mais de 70 anos e um défice de risco nos indivíduos com menos de 40 anos;
- Subvalorizam a importância da diabetes mellitus;
- Menosprezam os novos factores de risco como a PCR de alta sensibilidade, a homocisteína, o fibrinogénio, a apolipoproteína B e a lipoproteína A.

Em indivíduos que comportem um risco cardiovascular, é importante existir uma estratificação que visa definir prioridades na prevenção cardiovascular, e na decisão a tomar sobre a gestão do risco através de alterações de estilo de vida e na inclusão de medidas terapêuticas adequadas (Cooney *et al.*, 2009). Assim, e de acordo com a norma da Direcção-geral da Saúde (2013) e com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (2012), classifica-se o nível de risco cardiovascular em (Tabela 11):

#### Risco muito elevado

Indivíduos portadores de um dos seguintes tópicos:

- Doença cardiovascular documentada;
- Diabetes mellitus de tipo 2 ou de tipo 1, com um ou mais factores de risco cardiovascular e/ou com lesão dos órgãos-alvo;
- Doença renal crónica grave (TFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Avaliação SCORE: igual ou superior a 10%.

#### Risco elevado

Indivíduos portadores de um dos seguintes tópicos:

- Dislipidémia familiar ou hipertensão arterial grave (grau 3);
- Diabetes mellitus de tipo 2 ou de tipo 1, mas sem outros factores de risco cardiovascular ou com lesão dos órgãos-alvo;
- Doença renal crónica moderada (TFG entre 30-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Avaliação SCORE igual ou superior a 5% mas inferior a 10%.

#### Risco moderado

- Avaliação SCORE igual ou superior a 1% mas inferior a 5%.

Risco baixo

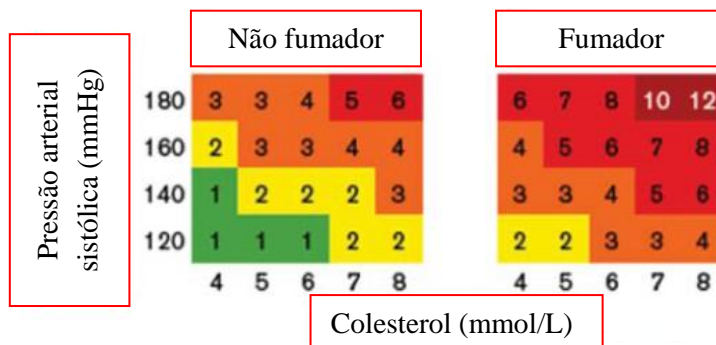
- Avaliação SCORE inferior a 1%.

**Tabela 11:** Estratificação do risco cardiovascular (Modificado de Mancia *et al.*, 2007)

Outros factores de risco, doença ou LSO	Pressão arterial (mmHg)			
	Normal - alta (130/65)	HTA Grau 1 (140/90)	HTA Grau 2 (160-100)	HTA Grau 3 (180/110)
Sem outros factores de risco		Risco baixo	Risco moderado	Risco elevado
1 - 2 factores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado a elevado	Risco elevado
≥ 3 factores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a elevado	Risco elevado	Risco elevado
LSO, IR grau moderada ou diabetes	Risco moderado a elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado a muito elevado
DCV sintomática, IR grave, diabetes com LSO/outros factores de risco	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado

Pelo facto das tabelas SCORE focarem-se na população dos 40 aos 65 anos, houve a necessidade de estratificar o respectivo risco nas populações mais jovens (Tabela 12). Para tal, o cálculo do risco global nesses indivíduos é baseado numa tabela de risco relativo, que enfatiza o grau de risco em comparação com o grupo de risco total mais baixo, isto é, mesmo que o risco total calculado (absoluto) nessa população seja pequeno, o risco relativo poderá ser muito alto ao comparar com um indivíduo da mesma idade e com um perfil de risco mais “saudável” (Maфра & Oliveira, 2008; Silva, 2010).

**Tabela 12:** Quantificação do risco cardiovascular nas idades mais jovens (Adaptado de Silva, 2010)



Como perspectivas futuras, é importante realizar novos estudos epidemiológicos e novas estatísticas para actualizar o perfil da população, e assim aumentar a acuidade no cálculo do risco global, mas também novos métodos que permitam quantificar o risco a longo prazo e a carga total de doença (Cooney *et al.*, 2009; Silva, 2010).

#### **4. Papel do farmacêutico**

As primeiras recomendações abordavam a prevenção das doenças cardiovasculares em dois níveis básicos de actuação: a prevenção primária e secundária. A prevenção primária, que está orientada para os indivíduos que ainda não desenvolveram uma doença cardiovascular e que tem como objectivo controlar a população com baixa probabilidade de risco, através da educação, protecção e promoção da saúde no controlo dos factores de risco modificáveis (Amarilles *et al.*, 2004; Perdigão, 2007; Silva, 2010).

Por outro lado, a prevenção secundária que se foca nos indivíduos que já desenvolveram uma doença cardiovascular, tentando-se evitar a ocorrência de um novo evento cardiovascular e/ou a morte do indivíduo, através de um diagnóstico precoce assim como estabelecer metas terapêuticas com a inclusão de estilos de vida saudáveis (Amarilles *et al.*, 2004).

A partir de 1998, com o desenvolvimento do conceito de risco global cardiovascular, surgiu a necessidade de substituir os conceitos de prevenção primária e secundária, corrigindo-se todos os factores de risco em todos os indivíduos, independentemente do seu desvio ao valor normal (Perdigão, 2007; Turnacilar *et al.*, 2009). Fazendo a avaliação do risco global individual pelas tabelas SCORE, consegue-se assim definir prioridades e objectivos para a prevenção de doenças cardiovasculares (Mafra & Oliveira, 2008; Cooney *et al.*, 2009) através (Reiner *et al.*, 2011):

- Melhorar a comunicação de risco global;
- Consciencializar acerca das consequências do risco cardiovascular;
- Evitar o aumento do risco global;
- Promover esforços na prevenção primária.

Assim, a intensidade das medidas de prevenção devem ser adaptadas de acordo com o risco global cardiovascular de cada indivíduo (Reiner *et al.*, 2011).

No contexto das estratégias de intervenção, o “Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares” define como prioridades para os vários profissionais de saúde (DGS, 2006):

- Reforçar campanhas de informação dirigidas à população em geral;
- Melhorar o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial e da dislipidemia;
- Prevenir e controlar o tabagismo;
- Reduzir o número de pessoas com excesso de peso/obesidade;
- Aumentar a prática regular de actividade física;
- Identificar portadores de factores de risco cardiovasculares;
- Melhorar o acesso ao diagnóstico e terapêutica da doença coronária e do acidente vascular cerebral.

Portugal tem uma elevada prevalência de factores de risco cardiovasculares, o que obriga aos vários profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, a terem uma especial atenção na prevenção, detecção e correcção dos vários factores, através de uma constante sensibilização na adopção de estilos de vida mais saudáveis, para promover e preservar a saúde populacional, com o objectivo de reduzir a incidência tanto das doenças cardiovasculares assim como de outras doenças crónicas (Chen *et al.*, 2003; DGS, 2006; Mc Namara *et al.*, 2010; Silva, 2010; Santschi *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, com a introdução de taxas moderadoras em certos serviços do Sistema Nacional de Saúde, o farmacêutico tem tido um papel mais relevante e importante na sociedade, visto que as dificuldades para aceder aos cuidados primários de saúde, através dos médicos, têm aumentado na maioria da população portuguesa. Isso levou a uma maior integração do farmacêutico junto do utente, através dos cuidados farmacêuticos prestados nas farmácias comunitárias, que têm sido úteis tanto no aconselhamento terapêutico, como no acompanhamento da terapêutica não farmacológica (Macedo *et al.*, 2007; Turnacilar *et al.*, 2009; Silva, 2010; Santschi *et al.*, 2011).

Vários estudos têm comprovado a eficácia do papel do farmacêutico comunitário no controlo de vários factores de risco modificáveis como a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e a diabetes mellitus, através da sua intervenção ao nível de (Murray

*et al.*, 2009; Yamada *et al.*, 2005; Junior *et al.*, 2008; Antonakoudis *et al.*, 2007; Turnacilar *et al.*, 2009; Santschi *et al.*, 2011):

- Promover a adesão à terapêutica cardiovascular e de estilos de vida saudáveis;
- Detectar efeitos adversos a medicamentos;
- Rastrear e monitorizar os factores de risco e a terapêutica farmacológica;
- Sensibilizar a população através de campanhas de informação.

O controlo da dislipidémia, da cessação tabágica, da hipertensão arterial, da diabetes mellitus, da obesidade e do sedentarismo têm sido os componentes fundamentais dos programas nacionais e internacionais destinados à prevenção das doenças cardiovasculares, que estão ao alcance do farmacêutico para serem aplicados no utente (Pearson *et al.*, 2002).

Pelo facto da maioria da terapêutica farmacológica utilizada a nível cardiovascular ser de duração crónica, é importante no início e no decorrer do tratamento o farmacêutico estabelecer objectivos terapêuticos para cada tipo de doente, e assim motivá-lo e evidenciar os vários benefícios que advêm da toma da medicação (Perk *et al.*, 2012). Para esse efeito, a Associação Americana de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Cardiologia definiram objectivos que deverão ser alcançados, tanto no decorrer do tratamento, assim como na prevenção cardiovascular (Tabela 13) (Pearson *et al.*, 2002):

**Tabela 13:** Valores de referência para a prevenção primária da doença cardiovascular (Modificado de Pearson *et al.*, 2002)

<b>Hipertensão arterial</b>	População em geral: <b>&lt;140/90 mmHg</b>
	Insuficiente renal: <b>&lt;130/85 mmHg</b>
	Diabético: <b>&lt;130/80 mmHg</b>
<b>Colesterol total</b>	População em geral: <b>&lt;190 mg/dL</b>
	≥ 2 factores de risco + risco total ≤20%: <b>&lt;160 mg/dL</b>
	Diabético ou ≥ 2 factores de risco + risco total >20%: <b>&lt;130 mg/dL</b>
<b>Colesterol LDL</b>	População em geral: <b>&lt;160 mg/dL</b>
	≥ 2 factores de risco + risco total <20%: <b>&lt;130 mg/dL</b>
	Diabético ou ≥ 2 factores de risco + risco total ≥20%: <b>&lt;100 mg/dL</b>
<b>Glicemia em jejum</b>	<b>&lt;110 mg/dL</b>

Existem modificações no estilo de vida que o farmacêutico deve frisar que ajudam a reduzir o risco cardiovascular, tais como (Amariles *et al.*, 2004; Mancina *et al.*, 2013):

- Redução do peso: IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>;
- Redução da ingestão de sal: inferior a 5g/dia;
- Dieta rica em frutas, vegetais e baixo teor de gorduras saturadas;
- Exercício físico aeróbio: caminhar 30 min., cinco a sete vezes por semana;
- Consumo moderado de álcool: homens: 30 mL etanol/dia, mulheres: 15 mL etanol/dia;
- Cessação tabágica.

O farmacêutico comunitário está numa boa posição para realizar um aconselhamento alimentar eficaz junto do indivíduo com hipercolesterolemia e/ou com hipertrigliceridemia, salientando os vários grupos de nutrientes capazes de corrigir os níveis elevados, de entre os quais destaco (Reiner *et al.*, 2011):

- Fibras: cereais, frutos secos, legumes;
- Fitoesteróis: óleos vegetais como a semente de girassol, trigo e soja;
- Ómega-3: atum, salmão, sardinha, óleo de fígado de bacalhau, linhaça;
- Proteína de soja;
- Suplementos de arroz vermelho fermentado e de policosanol.

Os cuidados farmacêuticos prestados nas farmácias comunitárias têm sido úteis no controlo da diabetes mellitus, através da educação do doente no conhecimento e no controlo da doença (Turnacilar *et al.*, 2009). O principal objectivo é que o doente diabético seja autónomo e para tal, existem conselhos que devem ser transmitidos tais como (Rydén *et al.*, 2007):

- Promover a autovigilância: pés, avaliação do peso, higiene oral, glicémia, glicosúria, cetonúria;
- Conhecer perfeitamente os seus sintomas de hipoglicémia;
- Na prática de exercício físico:
  - Ingerir uma maior quantidade de alimento e em intervalos mais curtos;
  - Ter sempre açúcares de absorção rápida;
  - Estar bem compensado;

- Identificar e resolver problemas relacionados com a terapêutica;
- Referenciar ao médico a falta de adesão e o doente descompensado;
- Promover o exame anual oftalmológico, renal e neurológico assim como as análises ao sangue: hemoglobina glicosilada, lípidos e função renal;
- Estimular a prática de um estilo de vida saudável.

## **5. Conclusão**

A natureza multifactorial das doenças cardiovasculares, e o efeito sinérgico e multiplicativo que se verifica na coexistência dos vários factores de risco no mesmo indivíduo, implica que o conceito de risco global cardiovascular seja considerado obrigatório pelos vários profissionais de saúde, quando se pretende identificar e quantificar o risco de um determinado indivíduo, mas também na implementação de metas terapêuticas tendo como objectivo a prevenção cardiovascular.

A alta prevalência dos factores de risco cardiovasculares modificáveis, assim como o aparecimento muito frequente de indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovasculares, obrigou a uma necessidade de avaliar o risco global da morbilidade e mortalidade nos indivíduos considerados em risco de desenvolver um evento cardiovascular.

O cálculo do risco global cardiovascular deve ser feito regularmente na prática clínica e sempre que ocorrer uma modificação nos factores de risco de um indivíduo. O valor obtido tem de ser analisado, quer pelo médico quer pelo farmacêutico, com vista a considerar certos parâmetros que não são tidos em conta nos vários sistemas de avaliação do risco, que possam assim subestimar o valor real do risco global, principalmente na população idosa e diabética.

As escalas de risco actualmente mais utilizadas (Framingham e SCORE) apresentam algumas limitações, contudo, são instrumentos de trabalho muito práticos, baseados em estudos de evidência, o que fazem com que as decisões do profissional de saúde não sejam arbitrárias mas sim confiáveis.

Pelo facto de Portugal ter uma elevada prevalência de factores de risco cardiovasculares, obriga a que os vários profissionais de saúde insistam em políticas de

prevenção cardiovascular, como descritas nas *guidelines* nacionais e internacionais, de modo a reduzir os factores de risco: adopção de estilos de vida saudáveis, aumento do número de rastreios e campanhas de informação na população em geral, de modo a que se consiga actuar rapidamente nos indivíduos que apresentam uma doença cardiovascular, e assim evitar as respectivas complicações tardias. Por outro lado, para aqueles que ainda não apresentam uma doença cardiovascular, mantê-los no nível de risco cardiovascular mais baixo e motivá-los para que continuem a cumprir as metas terapêuticas propostas pelo profissional de saúde.

Deve-se assim dar primazia em tratar o indivíduo como um todo e não apenas nos factores que apresenta e assumir a prevenção cardiovascular desde a pediatria até à geriatria.

## **BIBLIOGRAFIA**

Aadahl, M., Jorgensen, T. e Kjaer, M. (2007). Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Epidemiol*, 22(6), 369–378.

Abbasi, F., Brown, W. B., Lamendola, C., McLaughlin T. e Reaven M. G. (2002). Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *Journal of the American college of cardiology*, 40(5), 937-943.

Abdella, N. A., Al Jebely, S., Al Mohammedi, H., Al Ozairi, E. S., Mojiminiyi, O. A., Moussa, M. A. e Zaki, M. (2005). Plasma leptin concentration in patients with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factor and insulin resistance. *Diabetic Medicine*, 22, 278–285.

Adams, M. R., Celermajer, D. S., Deanfield, J. E., McCredie, R., Robinson, J., Seale, J. P. e Sorensen, K. E. (1998). Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 32, 123–127.

Aguiar, C. (2010). Doença cardiovascular: prevenir ou tartar?. *Rev Port Cardiol*, 29(3), 7-17.

Akl, E. A., Gaddam, S., Gunukula, S. K., Honeine, R., Irani, J. e Jaoude, P. A. (2010). The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *International Journal of Epidemiology*, 39(3), 834-857.

Albuquerque, D., Manco, L., Nóbrega, C. e Samouda, H. (2012). Assessment of obesity and abdominal obesity among portuguese children. *Revista científica da Ordem dos Médicos*, 3, 169-173.

Ali, M. K., Narayan, K. V. e Tandon, N. (2010). Diabetes & coronary heart disease: current perspectives. *The Indian journal of medical research*, 132(5), 584-597.

Amariles, P., Baena, M. I., Faus, M. J., Jiménez-Faus, A., Jiménez-Faus, J., Machuca, M., ... Silva-Castro, M. M. (2004). Riesgo cardiovascular: componentes, valoración e intervenciones preventivas. *Ars Pharmaceutica*, 45(3), 187-210.

Ambrose, J. A., Barua, R. S., DeVoe, M. C., Eales-Reynolds, L. J. e Srivastava, S. (2003). Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 107, 2342–2347.

Ambrose, J. A. e Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731-1737.

Antonakoudis, G., Antonakoudis, H., Kifnidis, K., Poulimenos, I. e Zouras, C. (2007). Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia*, 11(3), 114-119.

Aronow, W. S. e Li, Y. W. (2011). Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *J Clin Experiment Cardiol*, 2(114), 1-9.

Assmann, G., Huang, Y., Schulte, H. e Von Eckardstein, A. (1996). High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 124, 11-20.

Assmann, G. (2006). Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: clinical issues. *European Heart Journal Supplements*, 8(F), 40-46.

Atlas, S. A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy*, 13(8), 9-20.

Baigent, C., Blackwell, L., Buck, G., Collins, R., Kearney, P. M., Keech, A., ... Sourjina, T. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366, 1267-1678.

Barboux, S., Blankenberg, S. e Tiret, L. (2003). Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 170(2), 191-203.

Barzi, F., Huxley, R. e Woodward, M. (2006). Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj*, 332(7533), 73-78.

Beevers, G., Lip, G. Y. e O'Brien, E. (2001). ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *British Medical Journal*, 322(7291), 912-916.

Berg, H. A. e Scherer, E. P. (2005). Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circulation Res*, 96, 939-945.

Bermudez, E. A., Buring, J. E., Manson, J. E., Rifai, N. e Ridker, P. M. (2002). Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, 89, 1117-1119.

Bitton, A., e Gaziano, T. (2010). The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Progress in cardiovascular diseases*, 53(1), 68-78.

Boavida, J., Cardoso, S., Duarte, J., Duarte, R. e Ferreira, H. (2012). Diabetes: factos e números 2012 – Relatório anual do observatório nacional da diabetes”, *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*.

Borghi, C., Cicero, A. F., Pavesi, A. e Reggi, A. (2013). Increased serum uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Current Obesity Reports*, 1-5.

Brandão, A. A, Brandão, A. P., Guimarães, J. I., Nogueira, A. R., Oliveira, J. E. P. e Suplicy, H., (2005). I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*, 84(I), 1-28.

Camolas, J., Carmo, I., Carreira, M. e Santos, O. (2008). Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes ver*, 9, 11-19.

Campbell, N. R., He, F. J. e MacGregor, G. A. (2012). Reducing salt intake to prevent hypertension and cardiovascular disease. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 32(4), 293-300.

Carneiro, A. V. (2004). A doença coronária na diabetes mellitus: factores de risco e epidemiologia. *Rev Port Cardiol*, 23(10), 1359-1366.

Caspersen, C. J e Ford, E. S. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *International journal of epidemiology*, 41(5), 1338-1353.

Cerin, E., Dunstan, D. W., Healy, G. N., Salmon, J., Shaw, J. E. e Zimmet, P. Z. (2007). Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose. *DiabetesCare*, 30(6), 1384–1389.

Chedrawy, E.G., Chiha, M. e Njeim, M. (2012). Diabetes and coronary heart disease: a risk factor for the global epidemic. *International journal of hypertension*, pp. 1-7.

Chen, T., Hourihan, F. e Krass, I. (2003). Rural community pharmacy: a feasible site for a health promotion and screening service for cardiovascular risk factors. *Australian Journal of Rural Health*, 11(1), 28-35.

Chomistek, A. K., Eaton, C. B., Going, S. B., Lu, B., Manson, J. E., Sands-Lincoln, M. e Stefanick, M. L. (2013). The relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: Results from the women's health Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2346-2354.

Circular normativa n°6/DSPCS (2007). *Risco global cardiovascular*. Direcção-Geral da Saúde. Portugal.

Colditz, G. A., Hu, F. B., Li, T. Y., Manson, J. E., e Willett, W. C. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*, 289(14), 1785–1791.

Conroy, R. M., De Backer, G., Fitzgerald, A. E., Graham, I. M., Menotti, A., Pyörälä, K. e Sans, S. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*, 24(11), 987-1003.

Cooney, M. T., Dudina, A. L. e Graham, I. M. (2009). Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk - A review for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(14), 1209-1227.

D'Agostino, R. B., Levy, D., Lloyd-Jones, D.M., Murabito, J. M., Nam, B. H., O'Donnell, C. J. e Wang, T. J. (2004). Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*, 291(18), 2204-2211.

Day, N.E., Jakes, R. W., Khaw, K. T., Luben, R., Oakes, S. e Welch, A. (2003). Television viewing and low participation in vigorous recreation are independently

associated with obesity and markers of cardiovascular disease risk: EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Clin Nutr*, 57(9), 1089–1096.

DiBona, G. F. (2004). The sympathetic nervous system and hypertension recent developments. *Hypertension*, 43(2), 147-150.

Direcção-Geral da Saúde (2006). *Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares*. Portugal.

Direcção-Geral da Saúde (2010). *Elementos estatísticos – Informação geral saúde/2008*. Portugal

Dokken, B. B. (2008). The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. *Diabetes Spectrum*, 21(3), 160-165.

Dunstan, D. W, Healy, G. N., Owen, N., Salmon, J., Shaw, J. E. e Zimmet, P.Z. (2008). Television time and continuous metabolic risk in physically active adults. *Med Sci Sports Exerc*, 40(4), 639–645.

Durrington, P. (2003). Dyslipidaemia. *Lancet*, 362, 717-731.

Efimov, A., Sokolov, M. e Sokolova, L. (2001). Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Diabetologia Croatica*, 30, 115-120.

Eurobarometer, S. (2010). Tobacco. *TNS Opinion & Social*, 332, 1-339.

European Society of Cardiology (2007). Carta Europeia para a saúde do coração. *Revista portuguesa de cardiologia*, 135, 9-12.

Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 115, 911–919.

Foex, P. e Sear, J. W. (2004). Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*, 4(3), 71-75.

Fuster V., Greenland P., Grundy, M. S., Pasternak R. e Smith S. (1999). Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for

healthcare professionals from the American heart association and the American college of cardiology. *Circulation*, 100, 1481-1492.

Galle, J., Hansen-Hagge, T., Seibold, S. e Wanner, C. (2006). Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis*, 185, 219-226.

Gama, G. G. G., Guimarães, A. C. e Mussi, F. C. (2010). Revisando os fatores de risco cardiovascular. *Rev. enferm. UERJ*, 18(4), 650-655.

Gaspar, P. J. S. (2004). Efeitos do sedentarismo a nível cardiovascular: a importância da actividade física na manutenção da saúde. Universidade de Aveiro, Portugal.

Godley, P., Maue, S. K, Pham, H., Rohack, J., Woodward, B. e Yokoyama, K., (2001). Opportunities for improving the quality of hypertension care in a managed care setting. *American journal of health-system pharmacy*, 58(18), 1728-1733.

Gong, M. e Hubner, N. (2006). Molecular genetics of human hypertension. *Clinical science*, 110, 315-326.

Gotto, M. A. (2005). Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(7), 1219-1224.

Gray, A., Leal, L., Luengo-Fernández, R., Petersen, S. e Rayner, M. (2006). Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *European Heart Journal*, 27, 1610–1619.

Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease”, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.

Guimarães, J., Alexandrino, B., Devesa, N., Moura, J. J., Parente, F. e Reis, R. (2004). Ácido úrico e doença cardiovascular. *Medicina interna*, 11(3), 155-160.

Haffner, S. M. (2006). The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 97(2), 3-11.

Haffner, S. M. (2007). Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers?. *American Journal Medicine*, 120, 10-26.

Hamburg, N. M., Huang, A. L., McMackin, C. J., Schulz, E., Shenouda, S. M. e Widlansky, M. E. (2007). Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(12), 2650–2656.

Hamilton, D. G, Hamilton, M. T. e Zderic, T. W. (2007). Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, 56(11), 2655–2667.

Handelsman, Y. (2009). Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic pathology*, 37(1), 18-20.

Hanna, S. T. (2006). Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47, 348–358.

Hansson, K. G., Libby, P. e Ridker, M. P. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473, 317-325.

Hennersdorf, M. G. e Strauer, B. E. (2001). Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *Journal of hypertension*, 19(2), 167-177.

Hsueh, W. A. e Wyne, K. (2011). Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(4), 224-237.

Huxley, R. R. e Woodward, M. (2011). Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Lancet*, 378(9799), 1297-1305.

Jeemon, P. e Prabhakaran, D. (2013). Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality?. *Clinical Science*, 124(4), 255-257.

Júnior, L., Marcellini, P. S. e Pelá, I. R. (2008). Effect of pharmaceutical care intervention on blood pressure of elderly outpatients with hypertension. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(3), 451-457.

Juutilainen, A., Laakso, M., Lehto, S., Pyörälä, K. e Rönnemaa, T. (2005). Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent” an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*, 28(12), 2901-2907.

Kaku, K. (2010). Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ*, 53(1), 41–46.

Kanbay, M., Afsar, B., Johnson, R. J., Kang, D. H, Rodriguez-Iturbe, B. e Segal, M. (2013). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*, 99(11), 759-766.

Kang, D. H. (2010). Potential role of uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Hypertension*, 41(6), 21-26.

Kengne, A. P., MacMahon, S. e Turnbull, F. (2010). The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Progress in cardiovascular diseases*, 53(1), 45-51.

Kim, K. M., Kim, S. Y., Albert, D. A., Choi, H. K., Guevara, J. P. e Heitjan, D. F., (2010). Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*, 62(2), 170-180.

Kumpusalo, E., Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Salonen, J. T. e Tuomilehto, J. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.

Lavie, J. C., Milani, V. R. e Ventura, O. H. (2009). Obesity and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(21), 1925-1932.

Leon, A.S. e Bronas, U.G. (2009) “Dyslipidemia and risk of coronary heart disease: role of lifestyle approaches for its management”, *American Journal of Lifestyle Medicine*, 3(4), pp. 257-273.

Lessa, I., Magalhães, L., Costa, M. C. R, Almeida, N., Aquino, E. e Araújo, M. J. (2004). Simultaneidade de fatores de risco cardiovascular modificáveis na população adulta de Salvador (BA), Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, 16(2), 131–137.

- Lotufo, A. (2008). O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev Med (São Paulo)*, 87(4), 232-237.
- Macedo, M. J. L., Silva, A. O., Alcântara, P., Ramalhinho, V. e Carmona, J. (2007). Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal: Estudo PAP. *Rev Port Cardiol*, 26(1), 21-39.
- Macedo, A., Santos, A., Rocha, E. e Perdigão, C. (2008). Percepção da doença cardíaca e cerebral e dos factores de risco cardiovasculares em Portugal: Estudo AMALIA. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(5), 569-580.
- Mafra, F. e Oliveira, H. (2008). Avaliação do risco cardiovascular—metodologias e suas implicações na prática clínica. *Rev Port Clin Geral*, 24, 391-400.
- Malik, S., Wong, N.D., Franklin, S.S., Kamath, T.V., Gilbert, J.L., Pio, J.R. e Williams, G.R. (2004). Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 110(10), 1245-1250.
- Mancia, G. (2007). Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology*, 100(3), 3-9.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G. e O'Brien, E. (2007). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension - The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *European heart journal*, 28(12), 1462-1536.
- Marte, P. A. e Santos, D. R. (2007). Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, 14(4), 252-257.
- Mathers, C. D., Fat, D. M. e Boerma, J. T. (2008). The global burden of disease: 2004 update. *World Health Organization*.
- Matheus, A., Tannus, L., Cobas, R., Palma, C., Negrato, C. e Gomes, M. (2013). Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International Journal of Hypertension*, 1-15.

- Mathew, B., Francis, L., Kayalar, A. e Cone, J. (2008). Obesity: effects and cardiovascular disease and its diagnosis. *JABFM*, 21(6), 562-566.
- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., ... Matsuzawa, Y. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*, 277, 387-391.
- Matthews, K. A., e Stoney, C.M. (1998). Influences of sex and age on cardiovascular responses during stress. *Psychosomatic Medicine*, 50(1), 46-56.
- Mc Namara, K., George, J., O'Reilly, S., Jackson, S., Peterson, G., Howarth, H. e Dunbar, J. (2010). Engaging community pharmacists in the primary prevention of cardiovascular disease: protocol for the pharmacist assessment of adherence, risk and treatment in cardiovascular disease (PAART CVD) pilot stud. *BMC health services research*, 10(1), 264-272.
- Mendis, S., Puska, P. e Norrving, B. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Health Organization*.
- Miller, M. (2009). Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention. *Q J Med*, 102, 657-667.
- Montecucco, F., Pende, A., Quercioli, A. e Mach, F. (2011). Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*, 24(1), 23-34.
- Monteiro, S. (2010). Obesidade: um olhar sobre a sua fisiopatologia e os novos marcadores de risco cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29(3), 39-47.
- Mottillo, S., Filion, K.B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P. e Eisenberg, M.J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113-1132.
- Mukhopadhyay, J., Biswas, M. e Bhowmik, J. (2011). Hypertension and atherosclerosis-the cardiovascular risk continuum. *Medicine update*, 41-46.
- Murabito, J. M (2005). Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-age adults. *JAMA*, 294, 3117-3123.

Murray, M. D., Ritchey, M. E., Wu, J. e Tu, W. (2009) “Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease”, *Archives of internal medicine*, 169(8), 757-763.

Musunuru, K. (2010) Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention”, *Lipids*, 45, 907-914.

Napoli, C. e Ignarro, L.J. (2001). Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide*, 5, 88–97.

Nedeljkovic, Z.S., Gokce, N. e Loscalzo, J. (2003). Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J*, 79, 195–200.

Nesto, R.W. (2004). Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *The American journal of medicine*, 116(5), 11-22.

Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. e Rayner, M. (2012). European cardiovascular disease statistics 2012. *European Heart Network and European Society of Cardiology*, 104-345.

Niskanen, L.K., Laaksonen, D.E., Nyyssonen, K., Alfthan, G., Lakka, H.M., Lakka, T.A. e Salonen, J.T. (2004). Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 164(14), 1546-1551.

Norma 005 (2013). *Avaliação do risco cardiovascular SCORE (Systematic coronary risk evaluation)*. Direcção-Geral da Saúde. Portugal.

Oparil, S., Zaman, M.A. e Calhoun, D.A. (2003). Pathogenesis of hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 139(9), 761-776.

Palmer, T. M., Nordestgaard, B. G., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Smith, G. D., Lawlor, D. A. e Timpson, N. J. (2013). Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*, 347, 1-10.

- Pearson, T.A., Blair, S.N., Daniels, S.R., Eckel, R.H., Fair, J.M., Fortmann, S.P. e Taubert, K.A. (2002). AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*, 106(3), 388-391.
- Pejic, N. R. e Lee, T. D. (2006). Hypertriglyceridemia. *JABFM*, 19(3), 310-316.
- Perdigão, C. (2007). O que há de novo nas recomendações para a prevenção das doenças cardiovasculares – 2007?. *Revista Factores de Risco*, 7, 74-79.
- Pereira, M., Peleteiro, B., Capewell, S., Bennett, K., Azevedo, A. e Lunet, N. (2012). Changing patterns of cardiovascular diseases and cancer mortality in Portugal, 1980-2010. *BMC Public Health*, 12, 1-8.
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M. e Baigent, C. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) – the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 33(13), 1635-1701.
- Peterson, L. A. e McBride, E. P. (2012). A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ*, 111(6), 274-281.
- Phillips, S. M., Stewart, B. G., Mahoney, D. J., Hicks, A. L., McCartney, N. e Tang, J. E., (2004). Body-weight-support treadmill training improves blood glucose regulation in persons with incomplete spinal cord injury. *J. Appl. Physiol.*, 97(2), 716–724.
- Pimenta, L. (2001). Doença cardiovascular na mulher: fatos e mitos. *Revista da SOCERJ*, 19(4), 287-292.
- Poirier, P. e Eckel, H. R. (2002). Obesity and cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports*, 4, 448-453.
- Poirier, P., Giles, D. T., Bray, A. G, Hong, Y., Stern, S. J., Pi-Sunyer, X. e Eckel, H. R. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*, 113, 898-918.

Potenza, M.V. e Mechanick, J.I. (2009). The metabolic syndrome definition, global impact, and pathophysiology. *Nutrition in Clinical Practice*, 24(5), 560-577.

Prescott, E., Scharling, H., Osler, M. e Schnohr, P. (2002). Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality - a 22 year follow up of 12 149 men and women in the copenhagen city heart study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56(9), 702-706.

Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O. e Guida, G. F. (2011). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias - the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS). *European heart journal*, 32(14), 1769-1818.

Rahman, M. M. e Laher, I. (2007). Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*, 5, 276–292.

Raupach, T., Schafer, K., Konstantinides, S. e Andreas, S. (2006). Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*, 27, 386–392.

Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B. e Turner, M. B. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 125(1), 188-197.

Rydén, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., De Boer, M. J. e Wood, D. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary - the task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 28(1), 88-136.

Saely, C.H., Aczel, S., Marte, T., Langer, P., Hoefle, G. e Drexel, H. (2005). The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(10), 5698-5703.

Sanjuliani, A. F. (2009). Pré-hipertensão e risco cardiovascular global. *Rev Bras Hipertens* vol, 16(2), 103-107.

Santschi, V., Chiolero, A., Burnand, B., Colosimo, A. L. e Paradis, G. (2011). Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*, 171(16), 1441-1453.

Sardinha, B.L., Santos, A.D., Silva, M.A., Coelho-e-Silva, J.M., Raimundo, M.A., Moreira, H., ... Mota, J. (2012). Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in a representative sample of portuguese adults. *Plos one*, 7(10), 1-11.

Sassi, F. e Devaux, M. (2012). OECD Obesity Update 2012. 1-7.

Savoia, C. e Schiffrin, E. L. (2006). Inflammation in hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(2), 152-158.

Scheen, A. J. (2004). Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 64(22), 2537-2565.

Shiroma, E. J. e Lee, I. M. (2010). Physical activity and cardiovascular health lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*, 122(7), 743-752.

Silva, J. M. (2010). Política de saúde e prevenção cardiovascular. *Rev Port Cardiol*, 29(3), 67-73.

Silva, P. M. (2010). Cálculo de risco cardiovascular global: um instrumento em evolução. *Rev Port Cardiol*, 29(3), 75-88.

Skak-Nielsen, H., Torp-Pedersen, C., Finer, N., Caterson, I.D., Van Gaal, L., James, W. P.T. e Andersson, C. (2013). Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PloS one*, 8(3), 1-9.

Smith, C. J. e Fischer, T. H. (2001) Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 158, 257-267.

Taylor, B. V., Oudit, G. Y., Kalman, P. G. e Liu, P. (1998). Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*, 14, 1129–1139.

Tedeschi-Reiner, E., Strozzi, M., Skoric, B. e Reiner, Z. (2005). Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 96, 1107–1109.

Trayhurn, P. (2005). Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand*, 184, 285–293.

Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N. e Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 35(6), 725-740.

Tsioufis, C., Kordalis, A., Flessas, D., Anastasopoulos, I., Tsiachris, D., Papademetriou, V. e Stefanadis, C. (2011). Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *International journal of hypertension*, pp. 1-7.

Turnacilar, M., Sancar, M., Apikoglu-Rabus, S., Hursitoglu, M. e Izzettin, F. V. (2009). Improvement of diabetes indices of care by a short pharmaceutical care program. *Pharmacy world & science*, 31(6), 689-695.

US Department of Health and Human Services (2010). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general.

Vaz, D., Santos, L. e Carneiro, A. (2005). Factores de risco: conceitos e implicações práticas. *Revista Portuguesa Cardiologia*, 24(1), 121-131.

Viera, J. A. e Sheridan, L. S. (2010). Global risk of coronary heart disease: assessment and application. *American Academy of Family Physicians*, 82(3), 265-274.

Vikrant, S. e Tiwari, S. C. (2001). Essential hypertension-pathogenesis and pathophysiology. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 2(3), 140-161.

Yamada, C., Johnson, J. A., Robertson, P., Pearson, G. e Tsuyuki, R. T. (2005). Long-term impact of a community pharmacist intervention on cholesterol levels in patients at high risk for cardiovascular events: extended follow-up of the second study of cardiovascular risk intervention by pharmacists (SCRIP-plus). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 25(1), 110-115.

Yamaguchi, Y., Matsuno, S., Kagota, S., Haginaka, J. e Kunitomo, M. (2001). Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis*, 156, 109–117.

Warren, T.Y., Barry, V., Hooker, S.P., Sui, X., Church, T.S. e Blair, S.N. (2010). Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(5), 879-855.

Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J. e Biddle, S. J. H. (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11), 2895-2905.

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H. e Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.

Wilson, F. W. P., D'Agostino, B. R., Sullivan, L., Parise, H. e Kannel, B. W. (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. *American medical association*, 162, 1867-1872.

Wilson, P. W. e Meigs, J. B. (2008). Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors. *European Heart Journal Supplements*, 10(B), 11-15.

World Health Organization (2010). International Classification of Diseases – 10<sup>th</sup> edition (ICD-10).

World Health Organization (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2011*. Genève. World Health Organization.

World Health Organization (2013). Obesity and overweight - Fact sheet n° 311. [Consultado em 02.09.2013] Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

Zhang, C., Rexrode, K. M., Van Dam, R. M., Li, T.Y. e Hu, F.B. (2008). Abdominal obesity and the risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: 16 years of follow-up in US Women. *Circulation*, 117, 1658-1667.

**Anexo 1:** Tabela de *Framingham* – Avaliação do risco de doença arterial coronária a 10 anos  
(Adaptado de Brandão *et al.*, 2005)

<b>PASSO 1</b>			
Idade	Homens	Mulheres	
30 – 34	-1	-9	
35 – 39	0	4	
40 – 44	1	0	
45 – 49	2	3	
50 – 54	3	6	
55 – 59	4	7	
60 – 64	5	8	
65 – 69	6	8	
70 – 74	7	8	

<b>PASSO 2</b>		
Colesterol Total (mg/dL)	Homens	Mulheres
< 160	-3	-2
160 – 199	0	0
200 – 239	1	1
240 – 279	2	1
≥ 280	3	3

<b>PASSO 3</b>		
HDL-C (mg/dL)	Homens	Mulheres
< 35	2	2
35 – 41	1	2
45 – 49	0	1
50 – 59	0	0
≥ 60	-1	-3

<b>PASSO 4 *</b>			
PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Homens	Mulheres
< 120	< 80	0	-3
120 – 129	80 – 84	0	0
130 – 139	85 – 89	1	0
140 – 159	90 – 99	2	2
≥ 160	≥ 100	3	3

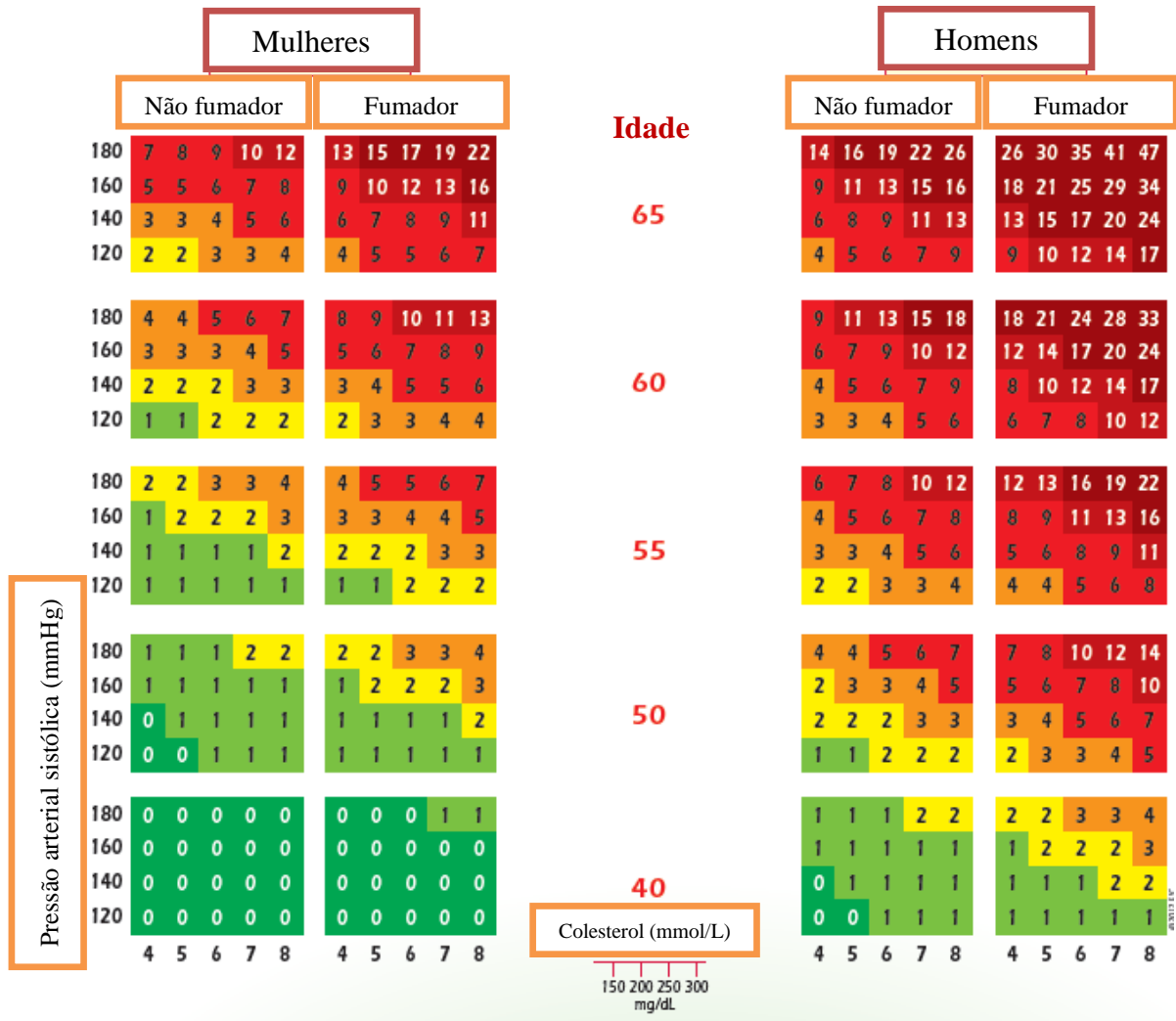
  

<b>PASSO 5 E 6</b>		
Diabetes	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0
Fumo	Homens	Mulheres
Sim	2	2
Não	0	0

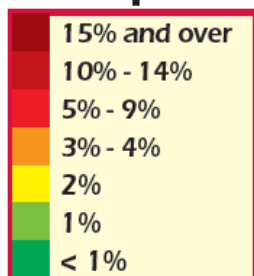
  

<b>PASSO 7</b>			
Idade + CT + HDL-C + PAS ou PAD + DM + Fumo = total de pontos			
<b>PASSO 8 – VEJA O RISCO ABSOLUTO NAS TABELAS</b>			
Homens Pontos	Homens Risco de DAC em 10 anos (%)	Mulheres Pontos	Mulheres Risco de DAC em 10 anos (%)
< -1	2	≤ -2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥ 27

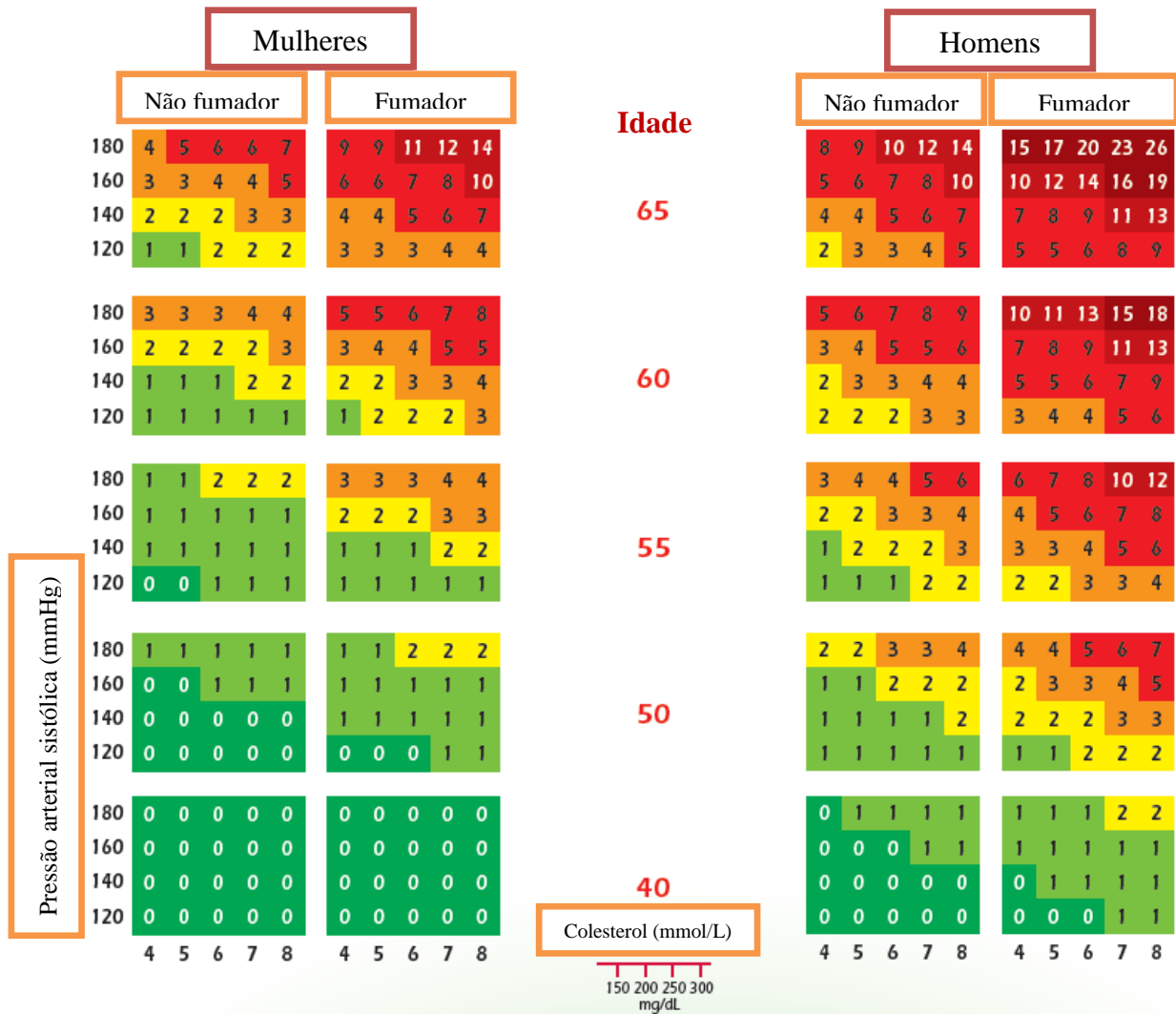
**Anexo 2:** Tabelas SCORE – Avaliação do risco de mortalidade cardiovascular a 10 anos nas regiões europeias de alto risco (Adaptado de DGS, 2007)



## SCORE



**Anexo 3:** Tabelas SCORE – Avaliação do risco de mortalidade cardiovascular a 10 anos nas regiões europeias de baixo risco (Adaptado de DGS, 2007)



## SCORE

15% and over
10% - 14%
5% - 9%
3% - 4%
2%
1%
< 1%

Regiões europeias de baixo risco: Andorra, Áustria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Islândia, Israel, Itália, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Holanda, Noruega, Portugal, San Marino, Eslovénia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido.