

**Sara Raquel Marcos Costa**

---

**Prova de esforço e factores de risco  
cardiovascular: um estudo piloto**

Dissertação de Mestrado em  
Tecnologia Bioquímica em Saúde

Julho de 2011



ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE

DO PORTO

INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO

---

Sara Raquel Marcos Costa

---

**Prova de esforço e factores de risco cardiovascular:  
um estudo piloto**

---

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tecnologia Bioquímica em Saúde, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Cristina Prudêncio Pereira Soares (Professora Coordenadora com agregação; Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto) e sob co-orientação da Mestre Sónia da Cunha Santos Pinheiro de Magalhães (Assistente de 1.º. Triénio; Área Técnico-científica de Cardiopneumologia; Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto) e do Lic. Miguel Luís Sequeiros de Araújo Esteves Pereira (Assistente de 1.ª. Triénio; Área Técnico-científica de Cardiopneumologia; Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto).

Julho de 2011

## Dedicatória

Como não podia deixar de ser, a primeira linha desta dedicatória vai para os meus pais. Pois foram eles que sempre me deram força, que sempre me fizeram acreditar que ia conseguir levar este projecto a bom porto. Sempre me conseguiram dar esperança e ânimo, mesmo quando pensava que tudo estava perdido, que não ia conseguir e que mais valia desistir. Realmente foram meses de muitos altos e baixos e nos quais nem sempre fui a melhor companhia estando mesmo, por vezes, insuportável. Muitas vezes parecia e era verdade, que dava um passo em frente e dois para trás. Obrigada pelo tempo em que não iam sair só para me ficar a fazer companhia, enquanto eu estava agarrada ao computador.

À minha orientadora e co-orientadores, agradeço todo o trabalho e dedicação dispendidos. Sem a sua preciosa orientação e dicas certas não teria conseguido fazer o trabalho. O meu grande obrigada pela força que sempre me foram dando. Obrigada, mesmo, por tudo. Nunca me vou cansar de o dizer e espero poder, algum dia, demonstrar a minha gratidão. Este trabalho também é um pouco deles.

Também dedico a todos os meus colegas de trabalho. Em especial à Téc<sup>a</sup>. Joana Dinis pelo trabalho a ajustar os horários, para me facilitar a vida, e à Téc<sup>a</sup>. Tatiana Pereira que me aturou na recolha dos dados e que recolheu alguns para me ajudar. Não posso deixar de mencionar a Amélia, minha companheira de todos os dias, pela força que sempre me deu e por aturar as minhas paranóias. Desanuviamos, muitas vezes as duas a andar à volta do estádio do Dragão na hora de almoço. Acredito que algumas vezes, durante este período, só vi o meu lado da questão e nem sempre estive no meu melhor. Existem alturas em que não se consegue fazer tudo ao mesmo tempo. Só queria fazê-lo e o melhor que conseguisse.

A todos aqueles, familiares e amigos, que sempre acreditaram que o ia conseguir fazer. Nunca me esquecerei disso. Muitos até se disponibilizaram a fazer exames só para eu incrementar a minha amostra. Essas pessoas sabem quem são.

Já agora também deixo aqui uma festinha à Mancha (a minha felina de estimação), pelas vezes que descarreguei a minha frustração a fazer festas no seu pêlo e nas suas orelhas, de forma nada meiga. Muitas vezes era o que me conseguia relaxar.

Também não posso deixar passar em branco todos aqueles que me dificultaram a vida e que pensavam que eu não ia conseguir. Como vêem consegui e este trabalho é a prova disso. Aqui fica o meu obrigado na mesma.

Houve uma frase, que me disseram um dia e que não sei o autor, que me deu alguma força neste período – “Quem se humilha será exaltado”.

Bem, acho que não me esqueço de ninguém. Se o tiver feito, peço desculpa.

Obrigada, mesmo muito obrigada, a todos por terem ajudado a tornar este sonho possível. Aqui fica expressa a minha gratidão.

Bjs a todos e podem contar comigo para tudo,

Sara

## **Agradecimentos**

Não quero deixar de dar mais um agradecimento à minha orientadora e aos meus co-orientadores.

Agradeço à Esferasaúde o facto de me ter permitido a recolha dos dados, o que tornou este projecto possível.

Um agradecimento especial é dirigido à Prof<sup>a</sup>. Mónica Faria da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto (ESTSP), por toda a ajuda e disponibilidade na realização do tratamento estatístico dos dados. Sem este precioso suporte a parte estatística não teria sido tão bem conseguida.

Não posso deixar de agradecer ao Prof. Dr. Agostinho Monteiro pelos artigos sobre hipertensão arterial que me facultou e que tanto me ajudaram.

Também não posso esquecer o Sr. João Paulo, Esferasaúde CRM 1, pela ajuda no acesso aos resultados das análises clínicas.

Um grande obrigado à minha gestora operacional, Célia Madureira, pelo apoio nas questões burocráticas relacionadas com a Esferasaúde.

## Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV's) são a maior causa de mortalidade e morbidade em Portugal. O seu elevado impacto passa pelo desconhecimento, sub-diagnóstico, elevada prevalência e descontrolo dos seus principais factores de risco (clássicos e novos marcadores bioquímicos). Para o diagnóstico de uma das vertentes da doença cardiovascular, a doença cardíaca isquémica, a prova de esforço (PE) é o exame não invasivo, de baixo custo, com reduzida taxa de complicações e de fácil execução, mais usado na clínica.

O objectivo deste estudo é averiguar se existe relação entre a prova de esforço, os factores de risco cardiovascular (FR's) e alguns dos seus marcadores bioquímicos.

Com vista a alcançar objectivo realizou-se um estudo prospectivo, longitudinal e descritivo, na Esferasaúde (Maia), entre Janeiro e Maio de 2011. Foram recolhidos dados, por inquérito, referentes a: biografia, antropometria, FR's, medicação, PE e análises clínicas. Tendo sido incluídos todos os indivíduos (idade  $\geq 18$  anos) que tenham realizado prova de esforço e análises na unidade citada e com diferença temporal máxima de 2 meses, pelo método de amostragem dirigida e intencional.

A dimensão amostral situou-se nos 30 elementos, sendo que 19 eram do género masculino. A média de idade foi  $49,43 \pm 15,39$  anos. Estimou-se a prevalência de FR's e de indivíduos com valores dos marcadores bioquímicos anormais. Dois dos indivíduos apresentavam história de DCV's e três deles PE positiva. Foram efectuadas diversas tentativas de associação entre as variáveis integradas no estudo - DCV e FR's; PE e FR's; PE e marcadores bioquímicos; capacidade de esforço e FR's, género e resultado PE. Nenhuma relação se revelou significativa, com excepção para dois casos: relação entre as DCV's e o aparecimento de alterações na PE ( $p = 0,002$ ) e associação entre PE e colesterol HDL ( $p=0,040$ ). Para  $\alpha$  de 5%.

Conclui-se que não existe relação aparente entre a prova de esforço, a existência de doença cardiovascular, os seus factores de risco e marcadores bioquímicos.

**Palavras-chave:** Prova de esforço; Doença cardiovascular; Factores de risco; Marcadores bioquímicos; Capacidade de esforço; Critérios de positividade.

## **Abstract**

Cardiovascular diseases (CVD) are the major cause of morbidity and mortality in Portugal. Its high impact is due to ignorance, under-diagnosis, uncontrolled and high prevalence of its main risk factors (traditional and new biochemical markers). For the diagnosis of one of the aspects of cardiovascular disease, ischemic heart disease, exercise testing (ET) is a noninvasive, inexpensive, with low complication rate and easy to perform test, mostly used in the clinic.

The aim of this study is whether there is evidence of the relationship between exercise testing, cardiovascular risk factors (RF) and some of its biochemical markers.

In order to achieve goal held a prospective, longitudinal and descriptive study in Esferasaúde (Maia), between January and May 2011. Data were collected for investigation, concerning: biography, anthropometry, FR, medication, ET, and clinical analysis. Having been included all the subjects (age  $\geq 18$  years) who have performed exercise testing and analysis on the aforementioned unity and maximum time difference of two months, the sampling is directed and intentional.

The sample size stood at 30 members, of which 19 were males. The average age was  $49.43 \pm 15.39$  years. We estimated the prevalence of RF's and individuals with abnormal values of biochemical markers. Two of the subjects had a history of CVD and three ET positive. We made several attempts to association between the variables included in the study - CVD and RF; ET and FR; ET and biochemical markers; exercise capacity and RF's, gender and ET result. No significant relationship was revealed, except for two cases: the relationship between CVD and the appearance of changes in PE ( $p = 0.002$ ) and association between ET and HDL cholesterol ( $p = 0.040$ ). Level of significance of 5%.

We conclude that there is no apparent relationship between the exercise testing, the existence of cardiovascular disease, its risk factors and biochemical markers.

**Key-words:** Exercise testing; Cardiovascular disease; Risk factors; Biochemical markers; Exercise capacity; Criteria for positivity.

## Índice

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>2</b>
1 – EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	3
i - No mundo .....	3
ii - Em Portugal .....	5
iii - Perspectivas futuras .....	5
2 – FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	7
i - Definição de factor de risco .....	7
ii - Classificação dos factores de risco .....	7
iii - Factores de risco .....	10
3 – PROVA DE ESFORÇO .....	23
i – Descrição e aplicações clínicas .....	23
ii - Indicações formais para a realização .....	24
iii - Protocolos .....	26
iv - Condições essenciais para realização.....	27
v – Modo de execução.....	29
vi – Interpretação.....	32
4 – MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DOENÇA CARDIOVASCULAR .....	38
i - Colesterol total (CT) .....	38
ii - Lipoproteína de baixa densidade (LDL).....	40
iii - Lipoproteína de alta densidade (HDL) .....	45
iv - Colesterol não-HDL.....	47
v - Triglicéridos (TG) .....	48
vi - Proteína C–reactiva (PCR).....	52
vii - Hemoglobina glicosilada (HbA1c) .....	57
viii - Lactato desidrogenase (LDH).....	59
<b>CAPÍTULO II - MÉTODOS .....</b>	<b>60</b>
1 – HIPÓTESE DE ESTUDO .....	61
2 – CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	61

---

3 – POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	61
4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	61
5 - PROCEDIMENTO DE RECOLHA DA AMOSTRA .....	62
6 – OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS .....	63
7 – ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	67
8 – AUTORIZAÇÃO DE RECOLHA DOS DADOS E CONSENTIMENTO INFORMADO .....	67
<b>CAPÍTULO III - RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
<b>CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO .....</b>	<b>78</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>96</b>
ANEXO 1 – INQUÉRITO USADO NA RECOLHA DOS DADOS .....	96

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1</b> – Comparação entre a epidemiologia das doenças cardiovasculares e a sua componente com mais ênfase neste trabalho, a doença coronária. Relativo aos Estados Unidos da América. ....	4
<b>Tabela 2</b> – Definição e classificação da pressão arterial . ....	11
<b>Tabela 3</b> – Indicações formais para realização de PE, segundo as recomendações de 2002 do American College of Cardiology e da American Heart Association . ....	24
<b>Tabela 4</b> – Protocolo de Bruce para a realização de prova de esforço . ....	27
<b>Tabela 5</b> – Contra-indicações absolutas e relativas para a realização de prova de esforço. Baseado em recomendações do American College of Cardiology e da American Heart Association. ....	30
<b>Tabela 6</b> – Indicações absolutas e relativas para paragem de uma prova de esforço. Baseado em recomendações do American College of Cardiology e da American Heart Association . ....	31
<b>Tabela 7</b> – Fórmulas de cálculo dos MET's previstos, para homens e para mulheres e de acordo com a idade. ....	35
<b>Tabela 8</b> – Fórmula de Friedewald para o LDL. ....	43
<b>Tabela 9</b> – Características e condições dos indivíduos associadas a níveis mais altos ou mais baixos de hs-PCR. ....	55
<b>Tabela 10</b> – Características demográficas e antropométricas dos elementos amostrais. ....	70
<b>Tabela 11</b> – Classificação da amostra consoante o IMC. ....	70
<b>Tabela 12</b> – Grau de escolaridade e profissão da amostra. ....	71
<b>Tabela 13</b> – Hábitos tabágicos da amostra. ....	71
<b>Tabela 14</b> – Hábitos de exercício dos elementos amostrais. ....	72
<b>Tabela 15</b> – Distribuição de alguns factores de risco cardiovascular na amostra recolhida. ....	72
<b>Tabela 16</b> – Medicação habitual da amostra estudada. ....	73

---

<b>Tabela 17</b> – Resultados da prova de esforço.....	74
<b>Tabela 18</b> – Capacidade de esforço de acordo com o género. ....	74
<b>Tabela 19</b> – Resultados das análises clínicas da amostra.....	75
<b>Tabela 20</b> – Teste do Qui-quadrado para a independência entre a prova de esforço e os principais factores de risco cardiovascular. ....	76
<b>Tabela 21</b> – Teste do Qui-quadrado para a relação entre a prova de esforço e marcadores bioquímicos de doença cardiovascular. ....	76
<b>Tabela 22</b> – Teste Qui-quadrado para relação doença cardiovascular/factores de risco. ....	77
<b>Tabela 23</b> – Teste do Qui-quadrado para procura de relação entre a capacidade de esforço e alguns factores de risco cardiovascular, género e resultado da prova de esforço.....	77

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1</b> – Resultado global das provas de esforço realizadas.....	74
---	----

## Introdução

A temática abordada ao longo da presente dissertação remete para a relação existente entre os factores de risco para as doenças cardiovasculares, alguns marcadores bioquímicos preditores deste tipo de patologia e a sua relação com parâmetros fornecidos pela prova de esforço.

A sua escolha assenta, não só, na elevada incidência e impacto das patologias do foro cardiovascular, como pela necessidade de interligar, coerentemente as áreas da cardiopneumologia e da bioquímica. Também não pode ser deixada de parte a necessidade premente de promover cada vez mais um papel mais activo de todos os profissionais de saúde (médicos, técnicos, enfermeiros, auxiliares, farmacêuticos, ...) na prevenção e, acima de tudo, na sensibilização da população para esta problemática, cujas consequências podem e devem ser evitadas ou pelo menos minoradas. A aposta é, pois, na prevenção através da consciencialização de todos para o tema.

Tentar-se-á estabelecer e provar a existência de relação entre os principais factores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, história familiar, hábitos tabágicos, dislipidemia, sedentarismo, excesso de peso/obesidade, diabetes *mellitus*), dados obtidos através da prova de esforço (tempo de esforço, frequência cardíaca atingida, capacidade de esforço, alterações electrocardiográficas) e marcadores bioquímicos de risco cardiovascular (colesterol total, LDL e HDL; triglicédeos; proteína C reactiva; lactato desidrogenase; hemoglobina glicosilada), retirados das análises clínicas.

Com vista a cumprir o objectivo em cima citado foi conduzido um estudo descritivo, longitudinal e prospectivo, na unidade de saúde privada: Esferasaúde Centro de Radiologia da Maia (Policlínica), entre os meses de Janeiro e Maio de 2011.

# **CAPÍTULO I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## **1 – Epidemiologia das doenças cardiovasculares**

Como é do conhecimento geral e, principalmente de todos os profissionais de saúde, as doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade e morbidade tanto em Portugal, como na Europa e na maioria dos restantes países mundiais. Este grupo de patologias é tradicionalmente composto pela doença cardíaca isquémica (doença das artérias coronárias) e pela doença cerebrovascular (representada pelo acidente vascular cerebral, isquémico ou hemorrágico) <sup>1,2</sup>. A estas duas componentes podem ser adicionadas a insuficiência cardíaca, a doença vascular periférica e os defeitos cardíacos congénitos <sup>3</sup>.

### **i - No mundo**

Em termos epidemiológicos podem-se caracterizar as doenças cardiovasculares através de incidência, prevalência, mortalidade e morbidade. No entanto, a sua distribuição geográfica não é igualitária em todas as zonas do globo <sup>4,5</sup>. Esta variação pode ser explicada por diversos factores, entre os quais: interacções entre susceptibilidade genética, alterações ambientais subsequentes à urbanização, aumento da densidade populacional, modificações no estilo de vida durante a infância e início da idade adulta <sup>4</sup>. O tipo de doença cardiovascular e de factores de risco predominante variam conforme a etapa de desenvolvimento da transição epidemiológica das doenças cardiovasculares, o que pode explicar a sua diferente distribuição geográfica <sup>4</sup>. As etapas são cinco: à medida que se caminha da primeira para a última etapa, pode-se verificar uma diminuição das doenças que têm por base estados de desnutrição, pandemias e infecções e observa-se um acréscimo franco da percentagem de mortes devido a doenças cardiovasculares com causa em processos ateroscleróticos, reumáticos, hipertensivos e infecciosos <sup>4</sup>. Esta transição é explicada pelo cada vez maior grau de desenvolvimento de um país. Os países desenvolvidos encontram-se nas últimas etapas, mas podem sempre regredir para as primeiras em caso de guerra ou na presença de outros determinantes que levem à quebra das estruturas de apoio social e de saúde <sup>4</sup>. Sendo assim, a sua incidência e prevalência é maior nos países ditos desenvolvidos <sup>4,5</sup>.

Em termos de mortalidade verifica-se que as doenças cardiovasculares são a causa líder desde 1900, com excepção para o ano de 1918, isto nos Estados Unidos da América <sup>6</sup>.

Entre os anos de 1980 e 2000 pode-se observar uma diminuição de 47% ao nível da mortalidade devido às terapias médicas baseadas na evidência e de 44% por alterações/modificações nos factores de risco <sup>6,7</sup>. A nível europeu, esta diminuição situou-se entre os anos de 1970 e de 1992 (queda entre um e cinco por cento) em todos os países, com excepção dos pertencentes à Europa central e da Grécia <sup>5</sup>. Diminuição mais marcada nos indivíduos do género feminino <sup>5</sup>. No ano de 2000 quatro milhões de mortes de cidadãos europeus tiveram como causa doenças cardiovasculares <sup>5</sup>.

No ano de 2007, nos Estados Unidos, as doenças cardiovasculares contribuíram para 33,7% do total de mortes ocorridas, o que representa uma em cada três pessoas <sup>3</sup>. Sendo que 150000 tinham menos de 65 anos e que 33% do total de mortes imputadas às doenças cardiovasculares ocorrem antes dos 75 anos de idade <sup>3</sup>. Quanto à divisão entre doença coronária e doença cerebrovascular (sob a forma de acidente vascular cerebral), o número de mortes é mais significativo no primeiro caso: um e cada seis doentes morrem, enquanto no segundo é apenas um em cada 18 <sup>3</sup>. Na Tabela 1, estão resumidos os dados da prevalência, incidência e mortalidade para as doenças cardiovasculares e para a doença coronária, a título comparativo <sup>3</sup>. É a esta última que será dado mais ênfase neste trabalho.

**Tabela 1** - Comparação entre a epidemiologia das doenças cardiovasculares e a sua componente com mais ênfase neste trabalho, a doença coronária. Relativo aos Estados Unidos da América <sup>3</sup>.

	<b>Prevalência</b>	<b>Incidência</b>	<b>Mortalidade</b>
<b>Doenças cardiovasculares</b>	- 82 600 000 -> 1 em cada 3 - 40 400 000 com idade ≥ 60 anos	- 3 em cada 1000 homens dos 35 aos 44 anos - 74/1000 homens dos 85 aos 94 anos - Nas mulheres manifesta-se, em média, 10 anos mais tarde	- 33,6% - Uma morte a cada 39 segundos
<b>Doença coronária</b>	- 7,0% com idade ≥ 20 anos - 8,3% homens - 6,1% mulheres	- 610 000 (21% dos quais sem sintomatologia)	- 1 em cada 6 (406361) - 1, em média, a cada minuto

Desta forma pode-se concluir que as doenças cardiovasculares são mais prevalentes nos países desenvolvidos, que a sua componente mais usualmente encontrada é a

cerebrovascular (na forma de acidente vascular cerebral), mas que a doença coronária é a que maior mortalidade apresenta.

## **ii - Em Portugal**

No ano de 2003, a mortalidade tendo como causa subjacente as doenças cardiovasculares, em Portugal, situou-se nos 37,6% <sup>1</sup>. Se se olhar para os últimos dados disponíveis da Direcção Geral de Saúde, referentes ao ano de 2008, pode-se observar que este valor passou a ser de 32,27%, com o maior número de mortes nos indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos <sup>8</sup>. Observando agora a divisão em doença cerebrovascular e doença cardíaca isquémica, no mesmo ano, vê-se que a mortalidade foi respectivamente de 13,9 e 7,4% do total de mortes imputadas às doenças cardiovasculares <sup>8</sup>. Comparando Portugal com os restantes países Europeus, em termos de mortalidade específica para a doença isquémica cardíaca, é possível ver que somente dois países (Espanha e França) têm taxas inferiores <sup>5,8</sup>. Este panorama fica a dever-se à evolução ocorrida em diversas áreas, nomeadamente ao nível do diagnóstico (ecocardiograma, cateterismo cardíaco) e da terapêutica (fármacos, cardiologia de intervenção, cirurgia cardíaca) <sup>9,10</sup>.

Outros dois pontos importantes na epidemiologia das doenças cardiovasculares, e que em muito contribuem para a sua importância são a morbidade e os anos de vida potencialmente perdidos (AVPP). A sua morbidade hospitalar, traduzida em número de doentes saídos dos hospitais e em demora média observada, situa-se num total de 144209 doentes com alta e em 7,3 dias de internamento, isto no ano de 2008 <sup>8</sup>. No total verifica-se, para o ano de 2008, uma média de 712 anos de via potencialmente perdidos, para o género masculino e 310 para o género feminino, por cada 100 000 habitantes <sup>8</sup>. Se se especificar para a doença cardíaca isquémica estes valores são, respectivamente, de 272 e 74 anos por cada 100 000 habitantes <sup>8</sup>. Para a doença cerebrovascular tem-se 240 e 123 anos <sup>8</sup>.

## **iii - Perspectivas futuras**

Se todas as formas de doenças cardiovasculares fossem eliminadas a esperança média de vida aumentaria, em média, sete anos <sup>4</sup>.

Para a incidência prevê-se um aumento, a rondar os 17%, até ao ano de 2025 <sup>3,4,9,10,11</sup>. Olhando para os dados disponíveis, no período 1990 a 2020, conclui-se que esse aumento será mais acentuado nos países em vias de desenvolvimento (120% para os homens; 137% para as mulheres) do que nos já desenvolvidos (29% para o género masculino e 48% para o feminino) <sup>4</sup>.

Apesar de a incidência estar em escalada crescente, o mesmo não acontece com a mortalidade. É de prever, e está já em curso, a sua diminuição <sup>5</sup>. A nível Europeu esta é mais significativa em indivíduos com meia-idade e em idosos <sup>5</sup>. Não é tão evidente nos países constituintes da Europa central e de leste <sup>5</sup>.

Estas previsões são válidas tanto para Portugal, como para a Europa e para o resto do mundo <sup>2-5,8,9,11</sup>.

## 2 – Factores de risco cardiovascular

### i - Definição de factor de risco

Antes de se iniciar a abordagem dos factores de risco cardiovascular, convém esclarecer o que são e para que servem.

Actualmente, são duas as definições de factor de risco mais aceites <sup>12</sup>:

- Primeira definição – “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.” (Domingos Vaz, Laura Santos, António Vaz Carneiro; Factores de risco: Conceitos e implicações práticas. Rev Port Cardiol 2005; págs. 122 e 123) Esta definição é a mais aplicada ao campo das doenças cardiovasculares, pois deriva dos estudos de *Framingham*. Deste modo é que vai ser usada no decorrer do presente trabalho.
- Segunda definição – “Um factor de risco é um atributo individual, ou uma determinada exposição que está positiva ou negativamente associada com a ocorrência de uma doença.” (Domingos Vaz, Laura Santos, António Vaz Carneiro; Factores de risco: Conceitos e implicações práticas. Rev Port Cardiol 2005; págs. 122 e 123). Para a aplicação desta definição tem de se esclarecer, previamente, os conceitos de atributo e de exposição.

A importância de cada um dos factores de risco deriva, principalmente, da sua aplicação na prática. Deste modo, podem ser salientadas quatro aplicações principais para os factores de risco: 1) predição da doença; 2) determinação da etiologia da doença; 3) diagnóstico da doença; 4) prevenção da doença. Ao nível cardiovascular é importante que o(s) factor(es) de risco cumpram estas quatro aplicações, no entanto deve ser destacado que o seu papel primordial deve ser na prevenção <sup>12</sup>.

### ii - Classificação dos factores de risco

Existem diversas classificações propostas para os factores de risco, que variam com o autor e que podem ser mais ou menos aceites pela comunidade científica. Irá ser feita referência a cinco dessas classificações.

Uma das classificações mais simples é aquela em que só estão listados os factores de risco mais preponderantes para as doenças cardiovasculares. São designados de factores de risco clássicos, *major* ou tradicionais<sup>2,3,6,7,11,13-16</sup>. Nesta categoria podem ser incluídos os seguintes: idade, género, hipertensão arterial, hábitos tabágicos, dislipidemia, Diabetes *Mellitus* e sobrecarga ponderal (excesso de peso ou obesidade)<sup>2,3,6,7,11,13-16</sup>.

Outra das classificações mais usadas é a que divide os factores de risco em duas categorias: os modificáveis e os não modificáveis<sup>12,17-19</sup>. Nos primeiros podem ser incluídos: terapias farmacológicas, estilo de vida, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, excesso de peso/obesidade/perímetro abdominal, hipertensão arterial e Diabetes *Mellitus*<sup>12,17-19</sup>. Na segunda categoria, não modificáveis, estão todas aquelas características que não são passíveis de serem alteradas por mais que um indivíduo queira e se esforce para que isso aconteça: idade, género, história familiar de doença cardiovascular e etnia/raça<sup>12,17-19</sup>. Aos factores de risco modificáveis e não modificáveis pode ser acrescentada a categoria dos factores de risco recentes: hiperhomocisteínemia, proteína C reactiva, fibrinogénio, hiperlipoproteínemia e infecção/inflamação<sup>18,19</sup>.

A classificação proposta por *Smith et al* em 2000, consiste na divisão dos factores de risco em quatro categorias ou tipos distintos<sup>20</sup>. Estas são as seguintes<sup>20</sup>:

- Causais ou clássicos – tabagismo, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, colesterol HDL diminuído, diabetes *Mellitus*, idade, história de aterosclerose precoce em familiares de primeiro grau.
- Condicionais – Aqueles que não apresentam qualquer tipo de relação quantitativa (causa-efeito) definida em estudos prospectivos. São os seguintes: hipertrigliceridemia, lipoproteína (a), homocisteína, factores de coagulação (inibidor do factor activador do plasminogénio – PAI 1 e fibrinogénio) e proteína C reactiva de alta sensibilidade (hs-PCR).
- Predisponentes – contribuem para o aparecimento/desenvolvimento das duas primeiras categorias de factores de risco. Nesta categoria estão incluídos: obesidade ou excesso de peso, sedentarismo, resistência à insulina e síndrome metabólica, género masculino, antecedentes familiares de doenças de causa aterosclerótica, factores económicos, sociais e comportamentais.
- De susceptibilidade – Hipertrofia ventricular esquerda e alterações inespecíficas do segmento ST no electrocardiograma de repouso.

A classificação a ser apresentada de seguida é semelhante em duas das referências bibliográficas consultadas <sup>21,22</sup>. Pode-se observar a divisão em factores de risco clássicos/tradicionais e em factores de risco emergentes ou novos marcadores de doença cardiovascular <sup>21,22</sup>. Nos novos marcadores pode-se encontrar <sup>21,22</sup>:

- Marcadores lipídicos – apolipoproteínas A-1 e B-100, colesterol não HDL, lipoproteína (a).
- Marcadores de inflamação – proteína C reactiva, fibrinogénio, inibidor do factor activador do plasminogénio.
- Marcadores de controlo glicémico – hemoglobina glicosilada (HbA1C).
- Creatinina plasmática.
- Homocisteína.
- Evidência de aterosclerose sub-clínica.

É esta classificação que será usada no decorrer deste trabalho, por razões de ordem prática, de organização do mesmo e da temática em destaque.

A última classificação a ser abordada divide os factores de risco cardiovascular em: 1) factores de risco, propriamente ditos, pois apresentam uma relação causal provada por estudos; 2) marcadores de risco cardiovascular, visto apresentarem associação com o aparecimento de doença cardiovascular, no entanto esta não se encontra provada, podem ser directos ou predisponentes <sup>4</sup>. Na primeira categoria estão os factores de risco clássicos <sup>2-4,6,7,11,13-16</sup>. Os marcadores de risco são constituídos por <sup>4</sup>:

- Baixo estatuto socioeconómico;
- Aumento de factores pró-trombóticos – fibrinogénio, inibidor activação plasminogénio;
- Marcadores de infecção/inflamação;
- Aumento homocisteína;
- Aumento lipoproteína (a);
- Factores psicológicos – depressão, raiva, hostilidade, stress, acontecimentos traumáticos, inesperados e agudos, quebra das estruturas de apoio social.

### **iii - Factores de risco**

Nesta parte do trabalho vão ser abordados os factores de risco clássicos para a doença cardiovascular. Os novos marcadores serão abordados mais adiante, meramente por razões de estruturação do trabalho.

#### **Hipertensão arterial (HTA)**

A presença de hipertensão arterial é um factor de risco *major* para variadas doenças cardiovasculares (doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica) e para a insuficiência renal <sup>2,23</sup>. Também apresenta forte correlação com algumas alterações do foro neurológico, como por exemplo, a demência <sup>2</sup>. Este risco é tão real que se a pressão arterial sistólica aumentar de 130 para 139 mmHg e a diastólica de 85 para 89 mmHg se pode verificar um aumento da probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares de cerca de duas vezes mais, comparativamente a indivíduos com valores tensionais de 120/80 mmHg <sup>2</sup>.

De acordo com as *guidelines*, para se afirmar que um indivíduo tem hipertensão arterial a pressão arterial sistólica tem de ser igual superior a 140 mmHg e a diastólica igual ou superior a 90 mmHg, com ou sem terapêutica associada <sup>2,3,23</sup>. A medição da pressão arterial deve ser feita correctamente e, para isso, devem ser respeitados diversos pontos <sup>23</sup>:

- Indivíduo sentado (com as costas bem apoiadas e pernas descruzadas) em local calmo e alguns minutos antes da medição;
- Realizar pelo menos duas medições, com intervalo de um a dois minutos entre elas;
- Usar uma braçadeira com tamanho adequado.
- Colocar a braçadeira ao nível do coração, independentemente da posição do doente;
- Desinsuflar a braçadeira a uma velocidade de cerca de 2 mmHg/s;
- Na primeira visita deve ser medida nos dois braços e caso haja diferença significativa (superior a 10 mmHg), deve ser adoptado o membro que apresente o valor mais elevado;
- Medir a frequência cardíaca por palpação.

A classificação da pressão arterial, conforme o valor registado, pode ser observada na Tabela 2 <sup>2,23</sup>. Aos valores da pressão arterial deve ser adicionado o facto de já ter sido referido ao indivíduo, por um médico ou por outro profissional de saúde, pelo menos duas vezes que tinha hipertensão arterial <sup>3</sup>.

**Tabela 2** - Definição e classificação da pressão arterial <sup>2,23</sup>.

Legenda – PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HTA: hipertensão arterial.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PAS (mmHg)</b>		<b>PAD (mmHg)</b>
<b>Ótimo</b>	<120	e	<80
<b>Normal</b>	120 -129	e/ou	80 – 84
<b>Normal alto</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	≥ 100
<b>HTA sistólica isolada</b>	≥ 140	e	<90

Um estudo decorrido entre os anos de 2005 e de 2006 refere que 29% da população americana, com 18 ou mais anos, tem hipertensão arterial <sup>3</sup>. Também se pode afirmar que cerca de 8% dessa mesma população tem hipertensão arterial por diagnosticar <sup>3</sup>. Até aos 45 anos de idade existem uma maior prevalência no género masculino em detrimento do feminino <sup>3</sup>. Esta é equiparada nos dois sexos na faixa etária dos 45 aos 64 anos e passa a ser superior nas mulheres após os 64 anos <sup>3</sup>. No género feminino a incidência aumenta duas a três vezes se se adicionar a toma de anti-contraceptivos orais, principalmente em mulheres mais velhas e com maior sobrecarga ponderal <sup>3</sup>. Se for analisada a epidemiologia da hipertensão arterial tendo somente em conta a raça/etnia pode ser observado que esta se manifesta mais cedo e atinge valores mais elevados na população negra <sup>3</sup>.

Em Portugal os números respeitantes à HTA são mais elevados que os citados para os Estados Unidos da América. Segundo o estudo PAP (2007), ficou estimada em 42,1% a prevalência de hipertensão na população portuguesa, com maior preponderância para o género masculino (em cerca de 10% superior ao género feminino) <sup>77</sup>. No também português estudo VALSIM, a prevalência e distribuição por género encontradas foram similares à do estudo anteriormente citado, 42,62% <sup>78</sup>. Contrariando estes dois estudos, os dados de 2008 da Direcção Geral de Saúde estabelecem que só 20,0% da população tem ou já teve a tensão arterial elevada <sup>8</sup>. A região com maior prevalência é o Alentejo e a com menor o norte do país <sup>77,78</sup>. Observa-se um aumento franco da prevalência com idade, em

idades iguais ou superiores a 80 anos 81,27% dos indivíduos eram hipertensos <sup>78</sup>. Do total de indivíduos do estudo PAP, apenas 46,1% dos hipertensos sabiam que o eram, destes só 39,0% afirmaram tomar a medicação regularmente e apenas 28,6% apresentavam valores tensionais dentro dos parâmetros normais <sup>77</sup>. O estudo VALSIM também referencia o tratamento dado aos doentes hipertensos. A maioria dos doentes (47,62%) era tratada com apenas um tipo de fármaco (monoterapia) e principalmente com antagonistas dos receptores da angiotensina <sup>78</sup>. O mesmo estudo também refere a existência de variação no tratamento fornecido em função do genro, idade e região <sup>78</sup>.

Estima-se que a mortalidade associada à hipertensão arterial se situe nos 17.8%, no ano de 2007, e apresentando tendência crescente desde 1997 <sup>3</sup>. Desde valores de tensão arterial tão baixos como 115 mmHg de sistólica e 75 mmHg de diastólica, que se verifica um aumento linear da mortalidade da doença coronária e da doença cerebrovascular em indivíduos que padeçam de hipertensão <sup>2</sup>.

Existem alguns agentes que podem condicionar o aparecimento de hipertensão arterial, tais como: idade, raça/etnia, factores genéticos/história familiar de hipertensão arterial, baixo nível educacional, baixo estatuto socioeconómico, excesso de peso/obesidade, sedentarismo, hábitos de consumo de tabaco, stress psicológico, apneia do sono e dieta inadequada (consumo excessivo de gorduras, sal e álcool; baixa ingestão de potássio) <sup>2,3</sup>.

A primeira intervenção no sentido de diminuir a pressão arterial deve sempre feita ao nível do estilo de vida e só depois ponderar terapêutica farmacológica <sup>2,3</sup>. As alterações no estilo de vida devem incluir: redução do peso corporal; diminuição do consumo diário de sódio para valores inferiores a 1,5 g (65 mmol), restrição ao consumo de bebidas alcoólicas, actividade física regular em indivíduos sedentários (superior a 30 minutos e diariamente), maior consumo de frutas e vegetais, menor consumo de gorduras com carácter saturado e colesterol <sup>2</sup>. Caso estas alterações não resultem ou não tenham tido tanto impacto quanto o esperado e seja necessário coadjuvar com fármacos. Ainda assim, alguns aspectos devem ser tidos em conta antes de o fazer, tais como: presença de doença cardiovascular, de diabetes, doença a nível renal e lesão em órgãos alvo e, acima de tudo, do risco cardiovascular global <sup>2</sup>. A terapêutica farmacológica pode assentar em diversas substâncias activas, usadas isoladas ou em associação. No entanto algumas das mais utilizadas pertencem aos seguintes grupos: diuréticos tiazidícos, bloqueadores beta, bloqueadores da

entrada de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina <sup>2</sup>.

### **História familiar**

É estimado que 13.3% dos indivíduos com 20 ou mais anos tenham, na família, antecedentes de enfarte do miocárdio e/ou angina antes dos 50 anos de idade <sup>3</sup>. Esta prevalência varia francamente com a idade a que os indivíduos são inquiridos acerca dos seus antecedentes familiares, apresentado níveis mais altos na faixa etária compreendida entre os 40 e os 59 anos, para ambos os sexos <sup>3</sup>.

A presença de eventos cardiovasculares (enfarte do miocárdio, angina e morte súbita) prematuros, ou seja antes dos 50 anos de idade, nos progenitores representa um risco acrescido de aproximadamente 70% no género feminino e aumentado para o dobro no género masculino <sup>3</sup>.

Esta maior prevalência de eventos cardiovasculares em indivíduos com história familiar de doenças do mesmo foro, fica a dever-se, em grande parte, a mecanismos genéticos ainda não muito bem fundamentados <sup>3</sup>. No entanto, até à presente data, julga-se que haja uma grande contribuição de uma variação genica, com a localização 9p21.3 <sup>3</sup>.

### **Hábitos tabágicos**

É do conhecimento geral e, ainda mais, da comunidade científica e de profissionais de saúde que o acto de fumar tem efeitos nefastos. Os efeitos adversos vão ser de menor ou maior gravidade consoante a quantidade de cigarros consumida ao longo do dia e da duração do consumo <sup>2,3</sup>. O tabaco já é, por si só, um importante factor de risco para doenças cardiovasculares <sup>2,3</sup>. A magnitude dos seus efeitos é potenciada se este se associar a outros factores de risco cardiovascular – idade, género, hipertensão arterial, diabetes <sup>2</sup>. Segundo um estudo listado na referência bibliográfica com número 3 o tabaco aumenta: duas a três vezes o risco de doença isquémica cardíaca, para o dobro o risco de acidente vascular cerebral, dez vezes a probabilidade de desenvolver doença vascular periférica e o risco de se vir a desenvolver um aneurisma da aorta abdominal, tudo comparativamente com indivíduos não fumadores <sup>3</sup>. É um preditor independente de paragem cardíaca em

indivíduos já com patologia cardíaca isquémica <sup>3</sup>. Estes riscos são válidos tanto para fumadores activos como para os passivos <sup>2</sup>.

Em termos de prevalência, esta sofreu um decréscimo acentuado (de 24.1 para 20.6%), entre os anos de 1998 e de 2009, na população americana com 18 ou mais anos <sup>3</sup>. No entanto, esta diminuição não se verificou entre os anos de 2005 e de 2009 <sup>3</sup>. Observando os números da prevalência por raça/etnia, pode ser concluída que é maior em indivíduos com origem hispânica e asiática <sup>3</sup>. Os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos apresentam prevalência ainda bastante acentuada, no ano de 2008, no que diz respeito a hábitos tabágicos, com maior impacto em homens <sup>3</sup>.

Segundo os dados estatísticos da Direcção Geral de Saúde, referentes ano de 2008, em Portugal continental existem 19,6% de fumadores de ambos os sexos <sup>8</sup>. Os indivíduos que afirmam nunca ter fumado são 65,0% <sup>8</sup>. Já os ex-fumadores constituem 15,4% da população inquirida com dez ou mais anos <sup>8</sup>. A faixa etária com maior prevalência de fumadores é a dos 35 aos 44 anos, tanto para o género masculino como para o feminino <sup>8</sup>.

De acordo com um estudo conjunto da Faculdade de Medicina e Economia da Universidade do Porto, no ano de 2001, havia 32,8% de homens fumadores e apenas 9,5% de mulheres fumadoras <sup>79</sup>. No mesmo estudo existe referência aos profissionais de saúde com hábitos tabágicos, cuja prevalência ronda os 27,7% (ambos os sexos) <sup>79</sup>.

Um artigo publicado na Revista Portuguesa de Cardiologia em 2005, refere que a prevalência do tabagismo em Portugal era estimada entre 15 e 29,9% para as mulheres entre os 30 a 44,9% para os homens <sup>12</sup>. Cerca de 80% dos fumadores iniciaram os seus hábitos em idades inferiores a 18 anos <sup>12</sup>. O consumo médio de cigarros por dia ronda as 3 a 5 unidades para o sexo feminino e os 6 a 9 para os homens <sup>12</sup>.

Ao contrário do seria espectável a incidência do tabagismo ainda continua dramaticamente elevada <sup>2,3</sup>. Em 2008, começaram a ter hábitos tabágicos regulares cerca de 6600 pessoas/dia, nos Estados Unidos da América e desse total, 58.8% tinha idade inferior a 18 anos <sup>3</sup>.

O tabaco causa elevados níveis de mortalidade não só nas doenças cardiovasculares, como em muitas outras. A mortalidade a ele associada ronda as 443 000 mortes entre os anos de 2000 e de 2004 <sup>3</sup>. Do total de mortes imputadas ao tabaco, 32.7% tiveram como causa doenças do foro cardiovascular, em indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos <sup>3</sup>.

Levou a 3.1 milhões de anos de vida potencialmente perdidos, no género masculino e a 2.0 milhões no feminino, no intervalo que medeia os anos de 2000 a 2004<sup>3</sup>. Em média, um homem fumador morre 13.2 anos antes e uma mulher com o mesmo tipo de hábitos 14.5 anos, relativamente a indivíduos não fumadores<sup>3</sup>.

O ideal seria nunca se começar a fumar, pois o processo de desabitação tabágica é complexo, devido às características de adição física e psicológica<sup>2</sup>.

## **Dislipidemia**

A relação entre os elevados níveis plasmáticos de lipídios (colesterol total, colesterol de alta densidade – HDL, colesterol de baixa densidade – LDL, triglicéridos) e as doenças de carácter arteriosclerótico já é sobejamente conhecida. Está bem estabelecida a relação de causa-efeito entre dislipidemias e doenças cardiovasculares<sup>2,3,27</sup>. Esta relação é mais forte e existe maior quantidade de evidências científicas para a doença isquémica cardíaca do que para a doença cerebrovascular, nomeadamente o acidente vascular cerebral<sup>2</sup>. Também se sabe que os níveis de colesterol e a probabilidade de ter um evento cardiovascular apresentam uma relação de proporcionalidade directa. Convém também ter presente que quanto maior for o risco, maior o benefício de o reduzir<sup>2</sup>. Uma redução de 10% nos níveis de colesterol total, levam a um decréscimo de 30% na incidência de doença cardíaca isquémica<sup>3</sup>.

O diagnóstico deve ser feito a indivíduos do género masculino com idade entre os 35 e os 65 anos e mulheres com idade entre 45 e 65 anos<sup>27</sup>. Com idade inferior à anteriormente citada, só realizar em caso de: hipercolesterolemia familiar, diabetes, tabagismo ou familiar de primeiro grau com doença isquémica cardíaca<sup>27</sup>. A seguir ao diagnóstico deve ser avaliado o risco cardiovascular global, para adequação da terapêutica<sup>2,27</sup>. A terapêutica pode ser ao nível da mudança de hábitos de vida ou com recurso a fármacos<sup>2,27</sup>. Para a prescrição de fármacos deve ter-se em conta cinco critérios: 1) tipo de dislipidemia; 2) eficácia fármaco; 3) farmacocinética; 4) efeitos colaterais do fármaco a prescrever; 5) custos. Apesar destes critérios o grupo das estatinas continua a ser o fármaco de primeira linha<sup>27</sup>.

No ano de 2008, cerca de 33 500 000 Americanos tinham valores de colesterol total iguais ou superiores a 240 mg/dL <sup>3</sup>. Existe maior predominância do género feminino e de indivíduos pertencentes à etnia mexicana <sup>3</sup>.

Se em vez de se observar os níveis de colesterol total se vir os do colesterol LDL, tem-se uma prevalência de 25.3% (em americanos e no ano de 2004) <sup>3</sup>. Verificou-se um decréscimo da prevalência de LDL entre os anos de 1999 e 2000 e entre 2005 e 2006 <sup>3</sup>.

Focando agora o colesterol de alta densidade, conhecido por HDL ou colesterol “bom”. Este constitui factor de risco cardiovascular quando os seus níveis de encontram diminuídos <sup>2,3,27</sup>. Em 2008 havia 11% de homens e 4% de mulheres com valores deste tipo de colesterol iguais ou inferiores a 40 mg/dL <sup>3</sup>.

No que confere aos triglicéridos, estes encontram-se aumentados ( $\geq 150$  mg/dL) em 33% dos adultos dos Estados Unidos da América <sup>3</sup>.

Um estudo de revisão bibliográfica, refere que a incidência da dislipidemia em Portugal se situa nos 559 casos por cada 100 000 habitantes <sup>17</sup>. A incidência é superior no género masculino em relação ao feminino até aos 54 anos, depois desta idade verifica-se uma inversão desta relação <sup>17</sup>. Do ano de 1995 para o de 1996 houve um aumento de 11,5% na incidência deste factor de risco cardiovascular <sup>17</sup>.

## **Sedentarismo**

A ausência de exercício físico ou realizado em quantidade insuficiente é um grande factor de risco cardiovascular, por si só, mas também porque conduz ao aparecimento de muitos outros factores de risco – excesso de peso/obesidade, dislipidemias, entre outros <sup>2,3,7</sup>. Contribui tanto para o aparecimento como para a progressão de doenças do foro cardiovascular e para uma morte prematura <sup>2,3,7</sup>. A prática de exercício físico está associada a um aumento da esperança média de vida em cerca de 1.3 a 3.5 anos <sup>2</sup>. Está descrito que a actividade física, em cerca de 120 a 150 minutos por semana, reduz: o risco de aparecimento de diabetes em cerca de 44%; a pressão arterial diastólica, os triglicéridos, os níveis de glucose em jejum e a probabilidade de desenvolver síndrome metabólica <sup>2,3,7</sup>. Também é reconhecido o papel da actividade física na melhoria de marcadores

inflamatórios em indivíduos com doença cardíaca isquémica estabelecida<sup>3</sup>. Por menor que seja o aumento de actividade física, este já trará benefícios para a saúde<sup>2</sup>.

Para se ter a certeza da quantidade de exercício físico que é, efectivamente, realizada deve-se fazer uma avaliação desse parâmetro. Pode-se averiguar a actividade física, com recurso aos métodos de: método da água duplamente marcada, calorimetria indirecta, observação directa, monitores de actividade (podómetros, acelerómetros), monitores de frequência cardíaca, diários/questionários de actividade<sup>2,3,7</sup>. Por outro lado pode ser mais importante avaliar a aptidão física e a capacidade de esforço, para isso, o método mais apropriado é uma prova de esforço clássica (ver parte I, ponto 3 deste trabalho)<sup>2</sup>.

Estima-se que, segundo dados de 2009 para os Estados Unidos da América, 35% dos indivíduos com 18 anos ou mais não praticam actividade física nos seus tempos livres<sup>3</sup>. Desses 35%, há maior preponderância do género feminino e de indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos<sup>3</sup>. As etnias com menor predisposição para a prática de exercício são a dos hispânicos negros e não negros<sup>3</sup>. A prevalência de inactividade física apresenta correlação inversa com o nível de educação/estatuto socioeconómico e com a idade<sup>3</sup>. Somente 32% dos adultos (idade igual ou superior a 18 anos) afirmou praticar, no ano de 2008, actividade física vigorosa, ou seja, que cause grande incremento tanto na frequência cardíaca como no nível de sudorese<sup>3</sup>. Esta baixa aderência ao exercício físico tem tendência para se manter, pois entre os anos de 1988 e de 2006 verificou-se uma redução de 14% nos homens de 6% nas mulheres que realizam mais de doze vezes actividades no mesmo mês<sup>3</sup>.

Calcula-se que a falta de actividade física, regular, contribuiu para cerca de 12.2% das mortes imputadas às doenças cardiovasculares<sup>3</sup>.

Existem pequenas sugestões que podem fazer com que um individuo comece a realizar ou realize em maior quantidade exercício físico para, deste modo, diminuir o risco cardiovascular. Tais como<sup>2,7</sup>:

- Afirmar que pequenos níveis de actividade já têm benefícios;
- A prática de exercício físico tem efeito aditivo;
- Existe hipótese de praticar exercício nos locais mais simples, por exemplo trocar o elevador pelas escadas;
- Arranjar actividades de lazer prazenteiras e que envolvam exercício;

- No mínimo 30 minutos por dia de uma actividade de intensidade moderada, em quase todos os dias da semana;
- Aumentar a motivação ao realizar as actividades em conjunto com família e amigos;
- O exercício além de trazer benefícios para o corpo também aumenta a sensação de bem-estar e a auto-estima;
- Apoiar antes, durante e depois (manutenção).

### **Excesso de peso/obesidade**

Ao contrário de todos os outros factores de risco cardiovascular que apresentam um declínio, o excesso de peso e a diabetes ainda se encontram em crescendo <sup>2,3,24</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que no ano de 2015 o excesso de peso afecte 2.3 biliões de pessoas e a obesidade 700 milhões <sup>3</sup>. Este facto demonstra a importância vital deste factor de risco cardiovascular modificável. É, acima de tudo, uma doença das novas sociedades desenvolvidas <sup>2,3,24</sup>.

Segundo a OMS e outras organizações científicas, define-se <sup>2,3,7, 24-26</sup>:

- Excesso de peso/pré-obesidade - Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25 e 29.9 Kg/m<sup>2</sup>.
- Obesidade - IMC igual ou superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Este índice é calculado segundo a equação:  $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$ . A classificação da obesidade é feita com base no IMC, mas também se pode e deve incluir um outro marcador, o perímetro abdominal, principalmente se se estiver a calcular o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares <sup>2</sup>. Apresenta dois níveis: o nível um (perímetro abdominal superior a 94 cm em homens e igual ou superior a 80 cm nas mulheres) em que o peso não deve aumentar e o nível dois (perímetro igual ou superior a 102 cm no género masculino e a 88 cm no sexo feminino) em que este deve começar a ser reduzido <sup>2</sup>.

O risco associado à obesidade advém do facto de o tecido adiposo ser um potente órgão endócrino, que secreta para a corrente sanguínea substâncias capazes de interferir com a homeostasia cardiovascular <sup>2</sup>. Está descrita uma secreção aumentada de diversos produtos, tais como: ácidos gordos livres, insulina (provocando hiperinsulinemia e resistência à

insulina), hipertensão e dislipidemia <sup>2</sup>. Assim, pode ser verificado que existe um grande impacto do excesso de peso/obesidade a nível dos outros factores de risco cardiovascular (aumento da pressão arterial, aumento do colesterol total e da sua componente de alta densidade, redução do colesterol LDL, aumento do perímetro abdominal, apneia do sono, síndrome de hipoventilação, sedentarismo), da morbidade (diabetes de tipo II, resistência à insulina, doença isquémica cardíaca, doença vascular cerebral, osteoarterite, cancro, problemas coluna, dispneia, síndrome do ovário poliquístico, infertilidade, asma, tromboembolismo venoso, inflamação, disfunções do sistema nervoso autónomo, doenças hepáticas) e mortalidade (aumento da mortalidade geral e cardiovascular) <sup>2,3,24</sup>.

Nos Estados Unidos da América estima-se que 36% da população tenha excesso de peso e 32% seja mesmo obesa <sup>3</sup>. Esta prevalência varia conforme o género, a raça/etnia e a idade <sup>3</sup>. A prevalência é superior nos indivíduos do género masculino <sup>3</sup>. Nos homens a raça mais afectada é a dos mexicanos e dos brancos não hispânicos <sup>3</sup>. Já no género feminino existe uma preponderância dos negros não hispânicos <sup>3</sup>. Existem duas faixas etárias mais afectadas pela obesidade: a dos 45 aos 65 anos (73%) e a com idade igual ou superior a 65 anos (73.6%) <sup>3</sup>.

Os Elementos Estatísticos do ano de 2008 (Direcção Geral de Saúde), revelam que no continente a percentagem de indivíduos (amos os sexos) com excesso de peso era de 18,6 e de obesos de 16,5, com maior impacto na faixa etária dos 55 aos 64 anos <sup>8</sup>. Para os homens é maior o número de indivíduos com excesso de peso do que o de obesos, nas mulheres essa proporção é semelhante <sup>8</sup>.

O estudo “Obesidade – em Portugal e no Mundo” da Prof<sup>a</sup>. Isabel do Carmo e colaboradores, observou uma prevalência total de 39,4% indivíduos com excesso de peso (34,4% mulheres; 45,2% homens), entre 2003 e 2005 <sup>80</sup>. O total de obesos é de 14,2%, com ligeiro predomínio do género masculino <sup>80</sup>. Estes dados, relativamente aos do triénio 1995 – 1998, demonstram um ligeiro acréscimo de indivíduos com excesso de peso e uma ligeiramente queda do número de obesos <sup>80</sup>.

A presença de obesidade implicou, no ano de 2000, 112 000 mortes a mais e a de excesso de peso mais 34 000 óbitos <sup>3</sup>. Também existe uma franca diminuição da esperança média de vida <sup>3</sup>. Esta diminui cerca de 3,5 anos em indivíduos não fumadores e eleva-se para cerca de 7 anos se à obesidade acrescentarmos o tabagismo <sup>3</sup>.

O tratamento da obesidade passa, primeiramente, por uma intervenção ao nível do estilo de vida e dos hábitos alimentares e de exercício físico <sup>2,24</sup>. Ao nível da alimentação alguns tópicos podem ser listados <sup>2</sup>:

- Escolher e consumir grande variedade de alimentos;
- Adequar a ingestão calórica ao seu gasto;
- Fomentar o consumo de: frutas, vegetais, grãos, cereais, pão integral, peixe, carne magra/branca, produtos do dia com baixo teor de gordura;
- Reduzir a gordura total para menos de 30%;
- Substituir as gorduras saturadas por moninsaturadas ou polinsaturadas;
- Diminuir o consumo de alimentos processados e já previamente confeccionados;
- Reduzir ingestão de produtos ricos em sal e evitar/substituí-lo na preparação dos alimentos.

Caso estes não resultem, pode-se acrescentar a componente farmacológica e, até, cirúrgica <sup>2,24</sup>.

### **Diabetes Mellitus**

É sabido que a presença de diabetes, seja do tipo I ou do tipo II, é um factor de risco independente para as doenças cardiovasculares <sup>2,3</sup>. A diabetes atinge tanto a macrocirculação como a microcirculação. Integrado nesta última categoria temos as artérias coronárias <sup>3</sup>. A existência de diabetes aumenta a probabilidade de desenvolvimento de doença isquémica cardíaca, doença cerebrovascular e doença vascular periférica <sup>3</sup>. Dados do estudo de *Framingham*, sugerem que a diabetes além de incrementar a morbidade e mortalidade, conduz sempre a um risco cardiovascular potenciado <sup>3</sup>.

Se houver um bom controlo metabólico, principalmente da glicemia, as complicações micro vasculares podem ser evitadas <sup>2</sup>. Na diabetes de tipo I, o controlo passa por: adequada utilização da insulina e dieta aconselhada por profissionais <sup>2</sup>. Já na de tipo II, é essencial haver um acompanhamento dietético, redução do excesso de peso e, caso estas medidas não surtam o efeito desejado, implementar terapêutica farmacológica (anti-diabéticos orais e/ou insulina) <sup>2</sup>.

Nos Estados Unidos da América, relativamente ao ano de 2008 indivíduos com 20 ou mais anos, observa-se uma prevalência de diabetes de 37% <sup>3</sup>. Do total de indivíduos com

diabetes, 90 a 95 % padecem do tipo II <sup>3</sup>. Em termos de etnia a mais afectada é a constituída pelos indivíduos não hispânicos <sup>3</sup>. A maior dos portadores pertence ao género feminino <sup>3</sup>. A nível mundial a prevalência ronda os 2.8%, no ano 2000 <sup>3</sup>.

Nos anos de 2005/2006, segundo a Direcção Geral de Saúde nos seus elementos estatísticos 2008, existia em Portugal 6,5% da população com diabetes <sup>8</sup>. Valores bem diferentes apresenta a Sociedade Portuguesa de Diabétologia, cuja prevalência ajustada à população de 2009 (faixa etária dos 20 aos 79 anos) e incluindo casos diagnosticados e não diagnósticos, ronda os 12,3% <sup>81</sup>. Se somente forem observados os casos diagnósticos e auto declarados, a prevalência desce para 7,3% do total de população e incluindo todas as idades <sup>81</sup>. A prevalência é mais acentuada em idades mais avançadas, estima-se que um quarto dos indivíduos com idade entre os 60 e os 79 anos tenham este tipo de patologia <sup>81</sup>. São mais atingidos aqueles que: pertencem ao género masculino; têm um grau de escolaridade mais baixo; apresentam IMC mais elevado <sup>81</sup>. No que diz respeito à incidência, em 2009, registaram-se 571,1 novos casos de diabetes por 100 000 habitantes, com ligeiro predomínio de homens (606,9/100 000 vs 538,2 mulheres) <sup>81</sup>. A diabetes ao ser uma doença que afecta múltiplos sistemas causa um grande número de anos de vida potencialmente perdidos, valor esse que se situou nos 61,2 anos em 2009 e para idades inferiores a 70 anos <sup>81</sup>. Outro facto que corrobora a afirmação anterior é número de mortes hospitalares tendo como diagnóstico principal diabetes, 4,0% em 2009 <sup>81</sup>. Este valor tem vindo a decrescer ao longo dos últimos dez anos <sup>81</sup>. Em 2006, 4,1% dos diabéticos tiveram um enfarte agudo do miocárdio e 7,3% um acidente vascular cerebral <sup>81</sup>. Existem outros dois dados que demonstram bem a importância e realidade da diabetes em Portugal. Só esta doença consumiu 0,9% do produto interno bruto português, no ano de 2009, e constituiu 9% do total da despesa da saúde no mesmo ano <sup>81</sup>. Cada doente teve um custo médio de 1543 €, em 2009 <sup>81</sup>. Estes valores ilustram bem o impacto desta patologia e sem entrar em linha de conta com todas as suas possíveis complicações.

A incidência, no ano de 2006, rondou os 1 600 000 novos casos <sup>3</sup>. Verificou-se, nos últimos 30 anos, um incremento da incidência para o dobro, principalmente em pessoas com obesidade, ou seja, IMC igual ou superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> <sup>3</sup>.

A mortalidade imputada à presença de diabetes foi de 71 382, em 2007 <sup>3</sup>. Contribuindo 22.5 mortes por cada 100 000 habitantes <sup>3</sup>. Diabéticos com 50 ou mais anos vivem, em

média, menos 7.5 anos no caso de pertencerem ao sexo masculino e menos 8.2 se forem mulheres <sup>3</sup>.

É de prever um drástico aumento de incidência/prevalência de diabetes nos anos mais próximos, de 2.8 % no ano 2000 para 4.4 % em 2030 <sup>3</sup>. Verifica-se que apesar de estas estarem a aumentar, o número de doentes por diagnosticar é menor e o controlo glicémico é maior <sup>3</sup>.

### 3 – Prova de esforço

#### i – Descrição e aplicações clínicas

A prova de esforço (PE) é um exame de Cardiologia de carácter não invasivo<sup>28,29</sup>. Estuda a resposta de um indivíduo, por observação de diversos parâmetros, a um esforço físico induzido e controlado, com recurso a monitorização electrocardiográfica e de pressão arterial contínua<sup>28,29</sup>.

Serve, principalmente, para avaliar a resposta cronotrópica ao exercício, sendo usada numa de três situações distintas: diagnóstico, avaliação da capacidade funcional e prognóstico<sup>28,29</sup>.

Apresenta baixo nível de complicações, daí ser amplamente usada na prática clínica corrente<sup>28,29,30</sup>. Esta última ronda, no geral, 1 em cada 10000 exames realizados<sup>30</sup>. O risco de haver complicações que culminem em hospitalização é inferior a 0.2%, de se verificar enfarte agudo do miocárdio é de 0.04% e de morte súbita (durante ou imediatamente após o procedimento) é de 0.01%<sup>30</sup>. A mortalidade é de um em cada 10 000 exames e a morbilidade de quatro por 10 000<sup>28</sup>. As complicações que mais comumente surgem podem ser divididas em três categorias<sup>30</sup>:

- Complicações cardíacas – bradiarritmias, taquiarritmias, síndrome coronário agudo, insuficiência cardíaca, hipotensão, síncope, choque cardiogénico, morte;
- Complicações não cardíacas – lesões de natureza muscular, esquelética e dos tecidos moles;
- Complicações diversas – fadiga extrema (podendo prolongar-se durante dias), tonturas, lipotimias, sensação de mau estar, dor localizada ou generalizada.

Tem uma sensibilidade (percentagem de indivíduos com doença e que apresentam prova de esforço anormal) entre os 50 e os 70%<sup>6,31</sup>. A especificidade (percentagem de indivíduos sem doença e com resultado de prova de esforço normal) situa-se nos 80%<sup>6,31</sup>. Isto aplicado ao diagnóstico de doença coronária obstrutiva. Como consequência de a sensibilidade ser inferior à especificidade, apresenta maior probabilidade de falsos positivos<sup>6,31</sup>.

É considerado o teste de isquemia de primeira linha, sendo seguido pela cintigrafia de perfusão do miocárdio e, em último caso, pelo cateterismo cardíaco.

## ii - Indicações formais para a realização

A PE está indicada para: diagnóstico; avaliação da severidade, riscos associados e prognóstico de doença coronária suspeita ou conhecida; estratificação de risco após enfarte do miocárdio; populações clínicas específicas estratificadas por género, idade, doença cardíaca ou revascularização do miocárdio prévia; indivíduos em idade pediátrica<sup>28,29</sup>. Esta utilidade contrasta com o que se pensa que a prova de esforço serve, única e exclusivamente, para diagnóstico de isquemia. Cada vez mais é utilizada com diferentes propósitos. As indicações para a realização de prova de esforço podem ser observadas na Tabela 3.

**Tabela 3** – Indicações formais para realização de PE, segundo as recomendações de 2002 do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association*<sup>29</sup>.

Legenda – Classe I: há evidência e acordo geral de que o exame/tratamento apresenta utilidade e é efectivo; Classe II: há alguma controvérsia de evidências e/ou opiniões quanto à utilidade e benefício do uso do exame; Classe IIa: opinião favorável à prescrição do exame; Classe IIb: utilidade e eficácia estão muito pouco estabelecidas; Classe III: há evidência e acordo geral de que o exame/tratamento não apresenta qualquer utilidade/efectividade e pode, até, ser prejudicial; ECG: electrocardiograma.

INDICAÇÃO	Classe I	Classe II		Classe III
		IIa	IIb	
<b>Diagnóstico de doença coronária</b>	Em adultos, incluindo aqueles com bloqueio completo de ramo direito e depressão basal do segmento ST <1 mm, com probabilidade intermédia de doença coronária.	Pacientes com angina vasoespástica.	Pacientes com probabilidade baixa e elevada de doença coronária. Pacientes com depressão basal de ST <1 mm e tomar digoxina. Pacientes com critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda e < 1 mm depressão ST em repouso.	Pacientes com: pré-excitação (WPW), ritmo de pacemaker ventricular, depressão ST basal > 1 mm e bloqueio completo de ramo esquerdo.

<p><b>Avaliação de risco e prognóstico em indivíduos com sintomas ou história prévia de doença coronária</b></p>	<p>Avaliação inicial de doença coronária conhecida ou suspeita. Doentes com doença coronária e agravamento de sintomatologia. Pacientes com angina instável, de baixo risco, e quadro clínico com apresentação entre 8 e 12h. Doentes com angina instável, de médio risco, 2 a 3 dias após apresentação da sintomatologia.</p>	<p>Pacientes com risco intermédio de doença coronária, com marcadores de necrose miocárdica normais e sem alteração significativa do ECG, 6 a 12 h após início sintomatologia.</p>	<p>Indivíduos com as seguintes alterações no ECG: WPW, ritmo de pacemaker, depressão ST basal &gt; 1 mm, bloqueio completo de ramo esquerdo ou perturbação da condução intraventricular com duração de QRS &gt; 120 ms. Pacientes estáveis clinicamente para adequação terapêutica.</p>	<p>Pacientes com comorbilidades severas e esperança de vida limitada ou candidatos a revascularização.</p>
<p><b>Após enfarte do miocárdio</b></p>	<p>Antes da alta médica para prognóstico, avaliação terapêutica e prescrição de exercício. Após alta para avaliação e prescrição de reabilitação cardíaca (caso não tenha sido feita antes da alta hospitalar). Avaliação tardia após alta, principalmente se prova feita anteriormente ter sido submáxima.</p>	<p>Depois da alta hospitalar para: aconselhamento de exercício, prescrição de exercício e reabilitação cardíaca em pacientes sujeitos a revascularização.</p>	<p>Com as seguintes alterações no ECG: bloqueio completo de ramo esquerdo, síndromes de pré-excitação, hipertrofia ventricular esquerda, terapêutica com digoxina, depressão ST &gt; 1 mm no ECG basal, pacemaker ventricular. Avaliação periódica de doentes em reabilitação cardíaca.</p>	<p>Pacientes com comorbilidades severas e esperança de vida limitada ou candidatos a revascularização. Avaliação de pacientes com enfarte agudo do miocárdio e: insuficiência cardíaca descompensada, arritmia, alterações não cardíacas que limitem severamente a prática de exercício. Antes da alta hospitalar para avaliação de pacientes seleccionados ou que já realizaram coronariografia.</p>
<p><b>Prova de esforço com análise de gases ventilatórios</b></p>	<p>Avaliação da capacidade de exercício e da resposta à terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca com proposta de transplante. Diferenciação da causa de dispneia e diminuição da capacidade de esforço.</p>	<p>Estimar a capacidade de exercício, quando sugerido por tempo de exercício ou carga não correspondentes ao esperado.</p>	<p>Avaliação de programas de incremento da capacidade de exercício, em quando esta é um objectivo primordial. Determinação da intensidade de treino programas de reabilitação cardíaca.</p>	<p>Como rotina, para avaliação da capacidade de esforço.</p>

### iii - Protocolos

Existem dois grandes grupos de protocolos, quanto ao incremento da carga imposta, que são os em rampa ou em escada<sup>30,32</sup>. Nos protocolos de rampa o incremento da carga imposta é feito continuamente e de modo constante<sup>30,32</sup>. Pelo contrário, nos protocolos em escada, este incremento é feito a determinados intervalos de tempo e com determinada intensidade, ou seja, por estadios<sup>30,32</sup>. Existem uma fase de aumento da carga imposta, seguida de uma fase de estabilização, depois, novo aumentar da carga. Em qualquer um dos tipos de protocolos existe a possibilidade de se variar a inclinação e/ou velocidade<sup>30,32</sup>.

A PE pode ser realizada com recurso a dois tipos de equipamentos distintos: tapete rolante (*treadmill*) ou bicicleta (cicloergómetro)<sup>30,32</sup>. Cada um apresenta vantagens e desvantagens. A bicicleta é o menos usado na prática corrente, pois é de mais difícil adaptação e coordenação dos movimentos e a carga imposta é de maior intensidade, principalmente ao nível dos membros inferiores; alternativa ao tapete quando há limitações ortopédicas, vasculares periféricas e neurológicas<sup>30,32</sup>. No entanto, devido à estabilidade do tronco a monitorização electrocardiográfica e da pressão arterial são mais fáceis e com menos artefactos e é também possível, em aparelhos adaptados para o efeito realizar a prova de esforço com recurso a cicloergómetro de braços, melhor para a realização de provas de esforço com análise dos gases ventilatórios<sup>30,32</sup>. O tapete é o mais utilizado na prática clínica, pois apresenta mais vantagens: é de mais fácil adaptação, principalmente para pacientes com algum tipo de dificuldade de locomoção, pois simula o andar normal; a carga imposta é menor<sup>30,32</sup>. A maior desvantagem é a quantidade de artefactos na monitorização, que advêm da movimentação do tronco e dos braços<sup>30,32</sup>. Ou seja, o tapete, é na globalidade mais “fisiológico”.

Na prática clínica há diversos protocolos de realização de prova de esforço – *Naughton*, *Balke*, *Weber*, *Bruce*, *Bruce* modificado, entre outros<sup>28,30,32</sup>. Cada um com as suas particularidades. O protocolo de *Bruce* é, de entre todos os citados anteriormente, o mais amplamente usado<sup>28,30,31</sup>. Por esse motivo é o único que irá ser descrito. É um protocolo que se desenrola em escada, com estadios de três minutos cada, e em tapete rolante<sup>28,30,31</sup>. A cada três minutos vai ser aumentada a carga imposta, sob a forma de incrementos simultâneos de velocidade e de inclinação, até finalizar o exame ou até completar sete estadios<sup>28,30,31</sup>. Inicia-se a prova de esforço com uma inclinação de 10% e uma velocidade

de 2,7 Km/h<sup>28,30,31</sup>. As restantes etapas, com valor de velocidade e de inclinação, podem ser observadas na tabela apresentada de seguida (Tabela 4).

**Tabela 4** - Protocolo de *Bruce* para a realização de prova de esforço<sup>28, 30, 31</sup>.

Legenda – min: minutos; METS: equivalente metabólico que traduz indirectamente o consumo de oxigénio e a capacidade de esforço.

ESTADIO	Tempo (min.)	Inclinação (%)	Velocidade (Km/h)	MET
1	0 – 3	10	2.7	5.0
2	3 – 6	12	4.0	7.0
3	6 – 9	14	5.4	9.2
4	9 – 12	16	6.7	13.5
5	12 – 15	18	8.0	17.3
6	15 – 18	20	8.8	20.4
7	18 - 21	22	9.6	23.8

#### iv - Condições essenciais para realização

Nesta parte serão referidas as condições exigidas para a realização de uma prova de esforço em termos de:

- Ambiente;
- Equipamento;
- Profissionais;
- Material emergência.

A sala de prova de esforço deve ter as seguintes condições<sup>28,32</sup>:

- Espaço suficiente, caso ocorra alguma situação de emergência, para haver maior liberdade de movimentação;
- Boa luminosidade;
- Limpeza adequada;
- Boa ventilação de modo a permitir uma temperatura entre os 18 e os 22°C e uma humidade entre 60 e 75%.

Deve haver equipamento para monitorização do electrocardiograma e da pressão arterial, além do próprio tapete rolante<sup>32</sup>. O electrocardiógrafo deve: permitir monitorização contínua, seguir as especificações da *American Heart Association*, ter resposta em frequência (para uma boa leitura do segmento ST), possibilitar a observação do

electrocardiograma com um mínimo de 3 canais/derivações e não haver cabos de ligação do paciente ao aparelho ou que estes sejam de material flexível <sup>32</sup>. A medição da pressão arterial deve ser realizada com recurso a um aparelho manual (aneróide), pelo método auscultatório, com braçadeiras de tamanho adequado ao perímetro circunferencial do braço do paciente, sempre limpo e devidamente calibrado <sup>32</sup>. O tapete deve ter as seguintes características: largura de 40.64 cm, comprimento de 127 cm, possuir apoios laterais e botão de paragem de emergência em local acessível <sup>32</sup>.

Segundo as recomendações mais recentes na matéria da *American Heart Association* (2009) e aplicadas à realidade portuguesa, podem realizar prova de esforço: fisiologistas do exercício, médicos e técnicos de diagnóstico e terapêutica (cardiopneumologia) <sup>9,32</sup>. Desde que tenham formação adequada para tipo de exame, possuam treino e prática em suporte básico de vida (idealmente em suporte avançado de vida) e sempre sob supervisão médica <sup>29,32</sup>.

O local onde se realizam provas de esforço deve estar sempre preparado para uma situação de emergência. Como referido anteriormente a taxa de complicações deste exame é baixa, mas não é nula e pode sempre ocorrer uma situação anómala. Deve haver sempre, no local, pessoal com formação e treino neste tipo de situações, material/equipamentos/fármacos adequados <sup>32</sup>. A nível de procedimentos de emergência deve estar instituído: plano de emergência, sob a forma escrita e em local visível; quais as recomendações e passos a seguir caso aconteça uma situação desta natureza <sup>32</sup>. Quanto ao equipamento, é essencial haver disponível <sup>32</sup>:

- Desfibrilador, preferencialmente do tipo automático externo;
- Oxigénio e material para a sua administração;
- Agulhas e seringas;
- Vias aéreas nasais e orais;
- Cateteres e material de administração de soros e fármacos;
- Material diverso.

No que diz respeito aos fármacos que têm de estar presentes, temos: fluidos intravenosos, atropina, adenosina, nitratos sub-linguais, lidocaína, diltiazem, metoprolol, epinefrina, amiodarona, dobutamina, verapamilo, dopamina, vasopressina, ácido acetilsalicílico <sup>32</sup>.

## v – Modo de execução

Qualquer que seja o tipo de protocolo a usar na execução da PE, esta desenrola-se sempre em três etapas distintas<sup>28-30</sup>:

- Fase de repouso;
- Fase de esforço/exercício;
- Fase recuperação.

A fase de repouso é o início de uma prova de esforço. Nesta fase vai ser feita a preparação de pele do doente, com vista à monitorização electrocardiográfica com o mínimo de artefacto possível (melhor traçado de electrocardiograma), a história clínica e a explicação do que como se vai processar o exame<sup>28-30,32</sup>. Os diferentes procedimentos a realizar durante a fase de repouso não têm uma ordem específica, depende de quem está a encarregar o exame e muitos deles podem ser feitos em simultâneo. Ou seja, podemos estar a monitorizar e a fazer a história clínica e explicação do exame ao mesmo tempo. A preparação inicia-se com a tricotomia, caso seja necessário, seguida de uma limpeza com gaze embebida em álcool, depois é usado um abrasivo e, por fim, são colocados os eléctrodos<sup>30-32</sup>. Os eléctrodos são colocados, no caso de um aparelho que permita doze derivações, segundo a monitorização de *Mason-Likar*<sup>28-30,32</sup>. A história clínica é um dos passos mais importantes do repouso. Nesta parte o paciente vai ser inquirido acerca de<sup>28-30,32</sup>:

- Motivo pelo qual vem fazer o exame. Caso seja por dor torácica, devem ser averiguadas as suas características, para se discriminar se é típica ou atípica. Uma dor torácica típica é desencadeada por esforço físico ou emocional, tem localização retroesternal ou epigástrica, tipo “aperto” ou “peso” ou ardência, pode irradiar para as costas/mandíbula/braço, aliviada por descanso ou nitratos. Deve tentar saber, também, à quanto se iniciou a sintomatologia anginosa.
- Sintomatologia.
- Factores de risco cardiovascular.
- Hábitos de exercício físico.
- Doenças, de qualquer género, presentes ou passadas.
- Medicação habitual. Não é necessário suspender para a realização do exame, salvo indicação clara do médico assistente.

Deverá ter-se em conta o vestuário do paciente, que deve ser confortável, leve e transpirável <sup>28-30,32</sup>. A nível de calçado este deve ser raso, fechado e confortável para caminhar <sup>28-30,32</sup>. O paciente não deve comer abundantemente nas três horas anteriores, mas também não deve estar em jejum (risco de hipoglicemia), e deve saber-se se tomou a medicação habitual <sup>28-30,32</sup>. O paciente deve ser informado de: modo como vai decorrer o exame; o que deve e como fazer; protocolo; complicações do exame <sup>28-30,32</sup>. Também se deve esclarecer qualquer questão ou dúvida suscitada pelo paciente <sup>32</sup>. Existem ainda dois últimos procedimentos da fase de repouso: electrocardiograma basal e medição da pressão arterial em repouso <sup>28-30,32</sup>. O electrocardiograma basal deve ser realizado primeiro em decúbito dorsal e depois em posição ortostática, mesmo antes do início do exercício <sup>28,30,32</sup>. A pressão arterial pode somente ser medida já na posição ortostática, mas é recomendável que o seja também em decúbito <sup>28,30,32</sup>. Com os dados da história clínica, do electrocardiograma basal e da medição da pressão arterial é possível determinar se existe alguma contra-indicação que impeça a realização da prova de esforço em segurança <sup>28-30,32</sup>. As contra-indicações, absolutas e relativas, podem ser vistas na Tabela 5.

**Tabela 5** - Contra-indicações absolutas e relativas para a realização de prova de esforço. Baseado em recomendações do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* <sup>28-30</sup>.

<b>Contra-indicações absolutas</b>	<b>Contra-indicações relativas</b>
Enfarte agudo do miocárdio (menos de 2 dias de evolução).	Estenose do tronco comum da artéria coronária esquerda.
Angina instável de alto risco.	Estenose valvular aórtica de grau moderado.
Arritmias incontroladas, sintomáticas e com compromisso hemodinâmico.	Distúrbios electrolíticos.
Estenose severa da válvula aórtica sintomática.	Hipertensão arterial severa ( $\geq 200/110$ mmHg).
Insuficiência cardíaca sintomática e descontrolada.	Taqui ou bradiarritmia.
Embolia pulmonar aguda.	Cardiomiopatia hipertrófica e outras alterações que provoquem obstrução ao tracto de saída do ventrículo esquerdo.
Miocardite ou pericardite aguda.	Incapacidade física ou mental para a prática de exercício de forma adequada.
Dissecção aórtica aguda.	Bloqueio aurículo-ventricular de alto grau.

Após se verificar que não existe nenhuma situação que impeça a realização da prova de esforço, esta pode ser iniciada. Esta fase é designada de fase de esforço. O paciente está continuamente monitorizado a nível electrocardiográfico, de pressão arterial, de frequência cardíaca, de sintomatologia e do nível de cansaço <sup>28-30,32</sup>. Deve registar-se um

electrocardiograma no início da fase de esforço e depois no final de cada estadio, salvo se ocorrerem alterações merecedoras de registo<sup>28,32</sup>. A pressão arterial é registada antes do início do esforço, ainda em repouso, e depois nos 30 segundos finais de cada estadio<sup>28,32</sup>. A sintomatologia e nível de fadiga devem ser averiguados no princípio da prova de esforço, na transição de um estadio para o seguinte e no pico do esforço<sup>28,32</sup>. A fadiga muscular é, normalmente, avaliada com recurso a uma escala – escala de *Borg*<sup>29,30,32</sup>. Esta escala começa em seis (fadiga muscular inexistente) e acaba em 20 (fadiga muscular muito, muito, muito intensa)<sup>29,30,32</sup>. Também se pode utilizar a escala de *Borg* modificada, que varia entre zero e dez<sup>29,30,32</sup>. De referir que é uma forma algo subjectiva de avaliar a fadiga muscular, mas mais fiável que outras existentes. A parte de exercício de uma prova de esforço é dada como terminada quando<sup>28,29,30</sup>:

- Se atinja a frequência cardíaca máxima prevista para a idade. Calculada com base na fórmula: 220 – idade, independentemente do género. Este é o critério que menos se deve utilizar.
- Estejamos perante um estado de fadiga muscular extrema, avaliada pela escala de Borg.
- Ocorra alguma alteração que o motive, com base em critérios absolutos e/ou relativos de interrupção (Tabela 6).

**Tabela 6** - Indicações absolutas e relativas para paragem de uma prova de esforço. Baseado em recomendações do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association*<sup>28-30</sup>.

<b>Indicações absolutas para interrupção</b>	<b>Indicações relativas para interrupção</b>
Queda da pressão arterial sistólica > 10 mmHg, do valor basal, apesar do incremento de carga e na presença de outras evidências de isquemia.	Queda da pressão arterial sistólica, > 10 mmHg do valor de repouso, apesar de incremento da carga e na ausência de sinais que evidenciem isquemia.
Angina moderada a severa.	Depressão do segmento ST > 2.0 mm (de perfil horizontal ou descendente), alterações no complexo QRS e marcado desvio do eixo eléctrico.
Aumento de sintomas do foro neurológico – ataxia, tonturas, ameaça de síncope.	Outras arritmias que não taquicardia ventricular: extrassístoles ventriculares multifocais e em tripletos, taquicardia supra-ventricular, bloqueio e bradiarritmias.
Sinais de deficiente perfusão – cianose e palidez.	Fadiga, dispneia, tonturas, câibras, pieira e claudicação intermitente.
Dificuldades técnicas em manter a monitorização electrocardiográfica e da pressão arterial.	Aparecimento de bloqueio completo de ramo esquerdo ou perturbação inespecífica da condução intra-ventricular, que não possam ser distinguidos de taquicardia ventricular.

Pedido, expreso, do paciente para parar.	Dor torácica em crescendo.
Arritmia ventricular sustentada.	Resposta hipertensiva (pressão arterial > 250 e/ou 115 mmHg).
Elevação do segmento ST $\geq 1.00$ mm, em derivações sem onda Q patológica (com excepção de aVR e de V1).	

A fase de recuperação inicia-se com o término do exercício, ou seja, após o pico do esforço. Serve para que: todos os parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca e pressão arterial) e electrocardiográficos atinjam valores próximos dos basais<sup>28-30,32</sup>. Nesta fase o registo de electrocardiograma e a medição da pressão arterial são feitos a cada minuto<sup>28,32</sup>. É uma fase que não deve ser descurada, pois muitas alterações (da repolarização ventricular e arritmias) ocorrem após a suspensão do exercício<sup>28-30,32</sup>.

De realçar que em todas as fases a monitorização electrocardiográfica é contínua, mas os registos em papel apenas se fazem a intervalos regulares e/ou sempre que se considere o evento relevante.

#### vi – Interpretação

A interpretação de uma prova de esforço assenta em diversos parâmetros, cada um deles com as suas especificidades. Os quatro principais parâmetros a avaliar são<sup>28-30,32</sup>:

- Resposta hemodinâmica;
- Resposta electrocardiográfica;
- Sintomatologia/clínica;
- Capacidade de esforço.

A resposta hemodinâmica é normalmente traduzida pela variação da pressão arterial e da frequência cardíaca com o exercício<sup>29,30,32</sup>. Mas também existem outras medidas que fazem parte da avaliação da resposta hemodinâmica, tais como: frequência cardíaca máxima atingida, pressão arterial sistólica máxima em esforço, duplo produto máximo (frequência cardíaca multiplicada pela pressão arterial sistólica), tempo total de exercício, hipotensão (queda da pressão arterial para valores inferiores aos registados em repouso) e incompetência cronotrópica<sup>29</sup>. A frequência cardíaca máxima é sempre calculada em relação à idade do indivíduo que está a realizar a prova de esforço, daí designar-se –

frequência cardíaca máxima prevista para a idade<sup>28-30</sup>. É calculada, com já referido anteriormente, pela subtracção da idade a 220 (independentemente do sexo)<sup>28-30,32</sup>. Para se considerar que não existe incompetência cronotrópica, deve ser atingido no mínimo 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, ou seja, 85% de  $(220 - \text{idade})$ <sup>28-30</sup>. É este valor também é útil para se determinar se uma prova de esforço é ou não conclusiva para o diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>28-30</sup>. Esta incompetência em atingir o limiar de 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, pode ter origem patológica ou ser devido ao uso de fármacos com efeito bradicardizante e ao exercício físico feito de forma regular<sup>28-30,32</sup>. A resposta cronotrópica é influenciada por diversos factores, tais como: idade, tipo de exercício (isométrico ou de resistência), permanência prolongada no leito, posição corporal, estado de saúde, condição física, volume sanguíneo, função do nó sinusal, medicação e meio ambiente envolvente<sup>28,30</sup>. Considera-se que houve resposta hipertensiva ao esforço quando a pressão arterial atinge valores iguais ou superiores a 230 e/ou 115 mmHg<sup>28-30</sup>. A avaliação do tempo de exercício deve ser sempre feita em relação à idade do indivíduo, género, prática ou não de exercício físico regular e às patologias associadas<sup>28-30,32</sup>.

A resposta electrocardiográfica é um dos mais importantes parâmetros de uma prova de esforço, pois é com base nela que se classifica uma prova de esforço como sendo negativa ou positiva para isquemia do miocárdio<sup>28-30,32</sup>. Na resposta electrocardiográfica é importante avaliar: depressão máxima do segmento ST; perfil da depressão do segmento ST – descendente, horizontal, ascendente (lento ou rápido); elevação máxima do segmento ST; número de derivações com alterações do segmento ST, duração das alterações do segmento ST na fase de recuperação; índice ST/frequência cardíaca, arritmias ventriculares induzidas pelo esforço; tempo de início das alterações<sup>28,29</sup>. Uma prova de esforço é considerada positiva para isquemia miocárdica quando ocorrer uma das duas situações citadas de seguida<sup>28-30,32</sup>:

- Elevação/supravesnivelamento do segmento ST, com amplitude igual ou superior a 1 mm (0.1 mV), medido 80 ms após o ponto J (final do complexo QRS), nas derivações sem onda Q patológica (com excepção de aVR e de V1);
- Depressão/infradesnivelamento do segmento ST com amplitude  $\geq 1$  mm (0.1 mV), medido 80 ms após o ponto J.

Caso já haja alguma depressão do segmento ST no electrocardiograma basal, para a prova de esforço ser considerada positiva, deve ter 1 mm ou mais de depressão para além da que já tinha de base, ou seja, uma depressão adicional  $\geq 1$  mm<sup>28-30,32</sup>. Uma prova de esforço é sugestiva de pior prognóstico quanto: mais derivações apresentarem depressão/elevação do segmento ST, maior amplitude estas alterações tiverem, mais cedo estas se manifestarem (ou seja, com cargas mais baixas) e mais tempo demorarem a retornar ao padrão basal<sup>29,30</sup>. Existem algumas situações em que a PE pode apresentar alterações sugestivas de isquemia sem, no entanto, estarmos perante um caso de doença das artérias coronárias. A estes casos chamam-se de falsos positivos: pericardite, miocardiopatias, valvulopatias (estenose e insuficiência da válvula aórtica; prolapso da válvula mitral), cardiopatia de origem hipertensiva, alterações electrocardiográficas (bloqueios de ramo, padrão de pré-excitação ventricular, hipertrofia ventricular esquerda, depressão do segmento ST basal), alterações hidroelectrolíticas, deformações torácicas, anemia, ingestão de bebidas alcoólicas antes da realização da prova, fármacos (digitálicos, diuréticos, antidepressivos tricíclicos)<sup>28-30</sup>.

O aparecimento de sintomatologia durante uma prova de esforço é um achado importante, principalmente se esta tiver características semelhantes às que o paciente tiver referido em repouso. Ainda mais importante se torna se a aparecimento de sintomas for acompanhado de alterações concomitantes do electrocardiograma<sup>28-30</sup>. Os sintomas podem aparecer durante e após o esforço. Deve ter-se especial atenção a: angina induzida com o esforço, sintomas que limitem e façam com que a prova de esforço seja interrompida, tempo de começo/fim da sintomatologia de carácter anginoso e aparecimento tardio deste tipo de manifestações<sup>28-30</sup>.

A capacidade de esforço tem vindo a ganhar importância crescente como parâmetro que se pode retirar deste teste<sup>6,28-32</sup>. É cada vez maior o número de publicações que estabelecem associação entre a capacidade de esforço ou de exercício diminuída e o risco de eventos cardiovasculares (eventos não fatais e mortalidade), de novo ou subsequentes<sup>6,29-31,33</sup>. São diversos os parâmetros que nos permitem inferir a capacidade de esforço, tais como: tempo de exercício, máximo valor de equivalente metabólico (MET) atingido, máxima carga suportada, frequência cardíaca máxima, competência/incompetência cronotrópica, duplo produto<sup>29-31,33</sup>. No entanto, normalmente, a capacidade de esforço é descrita em termos da quantidade de MET's atingidos, abreviatura de equivalente metabólico<sup>28-31,33</sup>. São várias as definições de MET, que variam um pouco com os autores. A mais aceite, actualmente, é: o estado metabólico em repouso que corresponde a um gasto de oxigénio de 3.5

mL/Kg/min<sup>28-35</sup>. Ou seja, é uma forma indirecta de estimar o consumo de oxigénio durante a prova de esforço<sup>28-35</sup>. Este só pode ser determinado directamente se for feita uma prova de esforço com registo e análise dos gases inspirados e expirados – prova de esforço cardiopulmonar<sup>29</sup>. Para além de servir para estimar a capacidade de esforço o MET também é útil na prescrição de exercício físico adequado ao um determinado indivíduo, na avaliação dos progressos de um programa de exercício, na avaliação prognóstica após enfarte agudo do miocárdio<sup>29,33,34</sup>. Durante uma prova de esforço, os MET's são determinados de acordo com a velocidade e inclinação máximas atingidas<sup>33</sup>. Na tabela 4, podem ser observados os valores de MET's consoante o estadio do protocolo de Bruce. A capacidade de esforço prevista/teórica, de acordo com a idade e o género, é estimada de acordo com as equações referidas na Tabela 7.

**Tabela 7** - Fórmulas de cálculo dos MET's previstos, homens e mulheres, e de acordo com a idade<sup>33</sup>.

MET previsto para homens	MET previsto para mulheres
14.7 - (0.11 x idade)	14.7 - (0.13 x idade)

Muitas das vezes não se usam estas fórmulas, mas tabelas já com os valores, onde é só fazer o cruzamento entre o género e a idade para se obter a capacidade de esforço teórica prevista, o traz uma maior facilidade de consulta<sup>29,30,34</sup>. A capacidade de esforço está normal sempre que seja igual ou superior à capacidade de esforço teórica prevista, ou seja,  $\geq$  a 100% da capacidade teórica prevista<sup>33</sup>. A classificação da capacidade de esforço em ligeiramente diminuída, diminuída e muito diminuída, varia muito consoante o estudo. Pelo que se irá considerar, neste trabalho, que esta está diminuída quando a capacidade de esforço atingida for inferior a 100% da capacidade de esforço teórica prevista. O consumo de oxigénio e, desde logo, a capacidade de esforço traduzida em MET's são influenciados por<sup>28-30,33</sup>:

- Idade – Quanto maior a idade, menor a capacidade de esforço. Com decréscimo mais acentuado em idades iguais ou superiores a 60 anos.
- Género – É menor nas mulheres, devido à sua menor massa muscular e, logo, menor consumo de oxigénio.
- Hábitos de exercício – Quanto mais treinado for o indivíduo, valores mais altos de MET consegue atingir.
- Hereditariedade – Variação devida factores genéticos.

- Sistema cardiovascular – O consumo de oxigénio é directamente dependente da frequência cardíaca, pois esta em conjunto com o volume de ejeção determina o débito cardíaco, e logo quanto maior for a frequência maior será a quantidade de oxigénio consumida. Também se sabe que pacientes com alterações cardíacas, não têm tão boa tolerância ao esforço, deste modo não tendo tão boa capacidade de esforço e valores de MET.

Existem diversas classes de fármacos que afectam a prestação, durante uma prova de esforço, de um indivíduo e conseqüentemente dos parâmetros por ele obtidos<sup>28-30</sup>. Esta alteração costuma ser mais evidente ao nível da resposta hemodinâmica (frequência cardíaca e pressão arterial), alterações electrocardiográficas e capacidade de esforço. Os fármacos que mais comumente afectam a prova de esforço são<sup>28-30</sup>:

- Bloqueadores beta – Têm efeito bradicardizante, ou seja, não permitem uma correcta evolução da frequência cardíaca e da pressão arterial. Causa mas comum de incompetência cronotrópica.
- Bloqueadores dos canais de cálcio – Efeito bradicardizante.
- Amiodarona – Diminuição da frequência cardíaca, da pressão arterial e alterações na repolarização ventricular.
- Anti-hipertensores – Redução da pressão arterial e não permitem que ela suba no decorrer do esforço físico.
- Diuréticos – Causam uma diminuição da pressão arterial por perda de volume plasmático, também podem causar alterações na repolarização ventricular.
- Antidepressivos tricíclicos – Alteram a repolarização ventricular.
- Digitálicos – Provocam uma resposta anormal do segmento ST/repolarização ao exercício, relacionada com a idade. Normalmente esta resposta anormal é a depressão do segmento ST. São necessárias duas semanas de suspensão para desaparecimento do efeito.

Estas alterações podem variar com a dose do fármaco, tempo de duração do tratamento e com o tipo de metabolização que o organismo do indivíduo faz ao fármaco (farmacocinética).

É com base da análise integrada de todos os parâmetros citados anteriormente que se analisa globalmente uma PE. Deve ser designada por: normal ou anormal<sup>32</sup>. Esta forma de

categorização de uma prova de esforço não é muito usada, tem-se verificado uma preferência pela forma mais antiga de fazer a conclusão de uma prova de esforço, classificá-la como negativa ou positiva para isquemia <sup>32</sup>.

## 4 – Marcadores bioquímicos de doença cardiovascular

Para este trabalho será adoptada a classificação dos factores de risco cardiovascular que os divide em: factores de risco clássicos/tradicionais e novos marcadores de doença cardiovascular – lipídicos, inflamatórios, de controlo glicémico, creatinina, marcadores de aterosclerose sub-clínica, homocisteína <sup>21,22,36</sup>. São alguns destes novos marcadores de doença que irão ser abordados nesta parte do trabalho.

Existem muitos marcadores bioquímicos de doença cardiovascular ou do risco de a vir a desenvolver, no entanto alguns não são ainda muito usados na prática clínica diária pois: 1) não existem método de detecção padronizado; 2) falta de estudos prospectivos que determinem os seus valores normais; 3) não haver evidência de que acrescentem valor à predição de risco feita através dos factores de risco já estabelecidos (clássicos) <sup>37</sup>. Sendo assim, para um marcador de risco ser usado por rotina tem de apresentar algumas características importantes, tais como <sup>37</sup>:

- Método de determinação padronizado e com possibilidade de controlos internos e externos.
- Ser independente dos restantes factores de risco.
- Associação com a doença cardiovascular estabelecida em estudos prospectivos e observacionais.
- Valores normais estabelecidos para a população e que possam servir de guia para a interpretação dos resultados.
- Capacidade de promover uma melhor estratificação de risco e de acrescentar algum valor aos factores de risco cardiovascular clássicos.
- Generalização dos valores normais para diferentes tipos de populações.
- Relação custo-benefício aceitável.

### **i - Colesterol total (CT)**

O colesterol é transportado no plasma sob a forma de um conjugado com uma proteína formando, deste modo, um complexo lipoprotéico <sup>38,39</sup>. Esta conjugação é essencial para a sua movimentação no plasma pois têm carácter insolúvel <sup>40</sup>. Todas as lipoproteínas são

partículas esféricas constituídas por lípidos apolares (triglicerídeos e ésteres de colesterol), no seu centro, e outros lípidos com maior polaridade (fosfolípidos e colesterol livre) na zona mais exterior <sup>40</sup>. A sua constituição física e química (densidade) varia muito consoante o seu maior ou menor conteúdo em lípidos e proteínas, dando origem a diversas categorias de lipoproteínas: quilomicrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de alta (HDL) e de baixa densidade (LDL), lipoproteína A (Lp(a)) <sup>40</sup>. O colesterol total é pois a conjugação de todas estas diferentes componentes de complexos lipoproteicos. Este apresenta um carácter essencial para a fluidez e mobilidade das membranas celulares e é precursor de algumas substâncias com importância para o organismo – ácidos biliares, vitamina D e esteróides <sup>38,40</sup>. À medida que aumenta a sua concentração plasmática aumenta também o risco de formação de placas ateroscleróticas e, logo, de doença cardiovascular. Sendo assim, é um factor de risco cardiovascular bem estudado e com relação de causa-efeito estabelecida <sup>2,3,6,9,11,20,38,39</sup>. É pois, necessário, um grande equilíbrio entre o seu défice e o seu excesso, ambos igualmente prejudiciais para o organismo.

Em termos estatísticos o colesterol total apresenta uma tendência decrescente nas últimas décadas, mais especificamente desde os anos 60 do século passado <sup>2,3,41</sup>. Esta diminuição foi mais acentuada entre os anos de 1960 a 1994 e de 1999 a 2002 <sup>41</sup>. Verificou-se em indivíduos do género masculino com idade superior a 60 anos e mulheres com mais de 50 anos <sup>41</sup>. Ficou a dever-se, principalmente, ao início da utilização massiva de terapêutica anti-dislipidémica, nomeada da classe das estatinas <sup>41</sup>. Também contribuíram para este facto: o aumento do número de consultas médicas, a menos ingestão de gorduras saturadas, a diminuição do peso corporal e o aumento da realização de exercício físico <sup>2,3,41</sup>. Os níveis de colesterol total diminuíram à custa da diminuição dos níveis de colesterol de baixa densidade (LDL), uma vez que, os valores de colesterol de alta densidade (HDL) permaneceram mais ou menos constantes <sup>41</sup>.

A medição do colesterol total deve ser um procedimento a adoptar na prática clínica corrente, pois apresenta variadas vantagens, tais como <sup>27,39</sup>:

- Facilidade de execução.
- Custos reduzidos.
- Igual precisão de resultados em amostras retiradas de capilar ou de veia periférica.

- Pode ser medido em qualquer altura do dia, pois não apresenta variação com estados de jejum ou pós-prandial.

No entanto deve ter-se em atenção dois pontos. O primeiro é que são necessárias pelo menos duas medições, em alturas distintas, para a sua determinação correcta com variação de mais ou menos 10% do valor verdadeiro <sup>27</sup>. O outro ponto é o facto de aumentar, se usado isoladamente, o risco cardiovascular, principalmente nas mulheres e à custa da elevação do colesterol HDL <sup>27</sup>. Apesar de inúmeras vantagens, a avaliação não se pode ficar pela determinação do colesterol total. Segundo as recomendações do *National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III, 2001)*, deve ser feito um perfil lipídico completo a todos os indivíduos, de ambos os géneros, e com idade igual ou superior a 20 anos, a cada cinco anos <sup>20,27,39,42</sup>. Após os 30 anos esta avaliação deverá ter carácter obrigatório <sup>20</sup>. A periodicidade pode ser alterada caso se justifique clinicamente, ou caso hajam factores de risco cardiovascular concomitantes <sup>20,27</sup>. Este perfil deve conter a determinação, em jejum, de: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos <sup>20,27,39,42,43</sup>. Em alternativa pode ser usada a medição do colesterol total e HDL, sem ser em jejum, e realizar o perfil completo apenas se se verificar um valor de colesterol total igual ou superior a 200 mg/dL e de HDL inferior a 40 mg/dL <sup>20,27,39,42,43</sup>. Posição semelhante é a descrita pelo documento português – Dislipidemias: Manual de boas práticas 2006, da Administração Regional de Saúde do Norte e pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia <sup>20,27</sup>.

O colesterol total é considerado normal (dentro dos valores desejáveis) se estiver inferior a 200 mg/dL <sup>20,27,39,42,43</sup>. Caso esteja entre 200 e 239 mg/dL, está em valores *borderline* alto, se estiver igual ou superior a 240 mg/dL é considerado como estando elevado <sup>42</sup>.

## **ii - Lipoproteína de baixa densidade (LDL)**

A lipoproteína de baixa densidade é mais vulgarmente conhecida por colesterol “mau”. É o maior determinante de risco cardiovascular e é com base nos seus níveis, em conjunto com outras variáveis, que se decide o início da terapêutica anti-dislipidémica <sup>20,27,39,41,42</sup>. Constitui o primeiro alvo de actuação na aplicação de terapêutica anti-dislipidémica <sup>20,27,39,41,42</sup>. É um dos mais usuais e importantes parâmetros bioquímicos aplicados: á

avaliação clínica do risco cardiovascular; à avaliação da progressão da doença cardíaca isquémica e ao desenvolvimento das suas complicações (mortalidade e morbilidade) 6,11,17,20,27,39,41,42 .

Um dos papéis preponderantes do LDL e que fazem com seja considerado um dos principais objectivos da prevenção de doenças cardiovasculares é a sua participação na aterosclerose <sup>18,37,44-46</sup>. O LDL tem um papel activo quer no iniciar, quer no desenvolvimento e progressão de uma placa de aterosclerose <sup>18,44-46</sup>. Em conjunto com outros factores de risco cardiovascular, o LDL vai ser responsável por uma agressão à parede interna dos vasos sanguíneos – endotélio <sup>18,44,46</sup>. Essa agressão é potenciada por factores que provoquem “stresse” no endotélio (entre os quais se encontra a hipertensão arterial), pela hiperglicemia e por radicais livres de oxigénio <sup>18,44</sup>. Como resposta a esta lesão as células endoteliais tornam-se activas e reagem diminuindo a produção de óxido nítrico (este tem um como papel principal inibir o processo aterosclerótico) e aumentando a libertação de quimocinas e moléculas de adesão <sup>18,37,44</sup>. Está instalada a disfunção endotelial <sup>44</sup>. As quimocinas fazem com que células inflamatórias (macrófagos e linfócitos T) sejam atraídas para a superfície da parede interna do vaso sanguíneo lesado e sejam depois incorporadas nesta por acção das moléculas de adesão (selectinas e imunoglobulinas) <sup>18,44</sup>. O endotélio fica, deste modo, mas permeável para lipoproteínas e células com carácter inflamatório <sup>18,44</sup>. Iniciou-se o processo arteriosclerótico. Já no interior do endotélio, as células inflamatórias segregam substâncias (factor de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6), que aumentam exponencialmente o processo de adesão <sup>18,37,44</sup>. Também é promovido o crescimento da placa em formação por formação de novas células musculares lisas que migram para este local e pela acção dos macrófagos sobre o LDL <sup>18,44</sup>. Os macrófagos fazem com que o LDL existente seja transformado em células esponjosas (*foam-cells*), que proliferam e dão origem a uma zona de aterosclerose cada vez com maiores dimensões <sup>18,37,44</sup>. Este processo decorre de forma cíclica e à medida que mais LDL se vai depositando no endotélio, mais LDL é oxidado, mais LDL provoca agressão, mais o endotélio reage à lesão infligida, mais células inflamatórias são recrutadas, mais células esponjosas são formadas, maior é a placa de aterosclerose e maior o grau de obstrução existente no lúmen do vaso sanguíneo em questão. Após a placa formada, vai-se formando na sua superfície uma placa fibrosa constituída por células em necrose <sup>44</sup>. Se essa cápsula fibrosa se rompe, o conteúdo da placa é extravasado para o lúmen do vaso em questão, causando maior ou menor grau de obstrução e, deste modo, uma situação aguda (enfarte

agudo do miocárdio) ou crónica (angina de peito) <sup>18,37,46</sup>. É pois essencial contrariar o início deste processo.

Com base em vários estudos realizados, pode concluir-se que a grande maioria dos primeiros eventos cardiovasculares, no género feminino, ocorre em pessoas com níveis de LDL normais e que segundo as recomendações nacionais e internacionais não carecem ainda de qualquer tipo de intervenção terapêutica <sup>47,48</sup>.

Já foi afirmado que níveis de LDL elevados constituem um factor de risco maior e independente de doença cardiovascular e são, por desse modo alvo das primeiras intervenções de redução da dislipidemia e de controlo dos factores de risco <sup>20,27,39,41,42,49</sup>. É factor de risco cardiovascular e logo de doença cardíaca isquémica. Esta relação dos LDL com doenças cardiovasculares é devida ao facto de este ser um bom preditor dos níveis de colesterol total <sup>49</sup>. Logo, se se relaciona com os níveis de colesterol relaciona-se com o risco cardiovascular. Apesar de esta relação estar muito bem estabelecida e estudada e de ser considerada contínua e linear, a sua distribuição gráfica não o é <sup>49</sup>. A relação LDL/risco cardiovascular, e mais especificamente a relação com a doença cardíaca isquémica, apresentam uma distribuição curvilínea ou linear-logarítmica <sup>49</sup>. Significa que para qualquer nível de LDL, o aumento de uma determinada quantidade no seu valor vai causar sempre o mesmo incremento de risco cardiovascular <sup>49</sup>. Ou seja, se o valor de LDL aumentar de 100 para 110 mg/dL ou de 200 para 210 mg/dL, o aumento no risco cardiovascular vai ser o mesmo pois em ambos os casos o LDL sofreu um acréscimo de 10 mg/dL. Este tipo de distribuição/relação tem duas grandes implicações práticas <sup>49</sup>:

- Implicação n.º. 1 – Dois indivíduos com o mesmo risco cardiovascular absoluto estabelecido, um com concentrações baixas e o outro com concentrações altas de LDL, vão ter a mesma redução do risco cardiovascular por unidade de LDL (mg/dL) que diminuem. Apesar de terem diferentes níveis de LDL o risco cardiovascular absoluto pode ser idêntico, pois este também depende de outros factores de risco que podem estar presentes ou ausentes diferentemente nos dois indivíduos.
- Implicação n.º. 2 – Indivíduos com baixos níveis de LDL e concomitantemente um reduzido risco cardiovascular absoluto, vão ter menor benefício por unidade de LDL reduzido do que indivíduos com níveis elevados de LDL. Ou seja, quanto

maior for o nível basal de LDL a partir do qual se inicia a redução, maiores vão ser os benefícios na diminuição do risco.

É afirmado por várias fontes, científicas ou não, que o exercício físico faz diminuir o colesterol. A prática de exercício físico conduz a uma redução efectiva da concentração do LDL, tendo um papel anti-aterogénico<sup>50</sup>. Essa redução é efectuada através de um aumento da quantidade de LDL que é removido do plasma sanguíneo e, posteriormente, eliminado<sup>50</sup>. Isto apesar de o esforço físico aumentar a quantidade de espécies reactivas de oxigénio e, deste modo, a quantidade de LDL que é oxidado, primeira etapa na formação de placas de ateroma<sup>50</sup>. Novas descobertas afirmam que a remoção do LDL do plasma é mediada por receptores endocíticos, que ao eliminarem o LDL vão bloquear a activação da resposta inflamatória promovida pela adesão de macrófagos<sup>50</sup>. Este mecanismo ainda se encontra em estudo. Assim, a quantidade de LDL oxidado é suplantada pela sua maior eliminação do organismo, tudo mediado pelo exercício físico.

A determinação do LDL sanguíneo pode ser feita com recurso quer a métodos directos quer indirectos<sup>20,27,39,43</sup>. Por defeito e por rotina é mais usado um método indirecto, baseado na fórmula de *Friedewald*<sup>20,27,43</sup>. A fórmula (Tabela 8) recorre ao valor do colesterol total, do colesterol HDL e dos triglicéridos para se obter, indirectamente, o valor de LDL<sup>20,27,43</sup>. Esta fórmula não é válida quando se está perante concentrações de triglicéridos superiores a 400 mg/dL ou quando haja quilomicronemia ou betadislipoproteínemia<sup>20,27,43</sup>. Caso estes últimos pressupostos se verifiquem, deve ser utilizado um método directo de determinação da concentração de LDL, como por exemplo a beta-quantificação ou ultracentrifugação<sup>20,27,43</sup>.

**Tabela 8** - Fórmula de *Friedewald* para a determinação indirecta da concentração de LDL<sup>20,27,43</sup>.

Legenda – CT: colesterol total, em mg/dL; HDL: lipoproteína de alta densidade, em mg/dL; LDL: lipoproteína de baixa densidade, em mg/dL; TG: triglicéridos, em mg/dL e com valor inferior a 400 mg/dL.

<b>Fórmula de <i>Friedewald</i></b>	<b>Fórmula de <i>Friedewald</i> derivada para o LDL</b>
CT = HDL + LDL + (TG/5)	LDL = CT – HDL – (TG/5)

No que se refere ao valor normal a considerar para o LDL este depende do risco cardiovascular do indivíduo que se está a avaliar<sup>27,39</sup>. No entanto é comumente aceite que deve estar presente na corrente sanguínea em concentrações inferiores a 100 mg/dL<sup>20,27,39,42,43</sup>. Este valor pode ser considerado anormal a concentrações superiores caso

estejamos perante um caso em que o indivíduo em questão tenha um risco cardiovascular baixo e apresente como único factor de risco cardiovascular a elevação do colesterol LDL<sup>27,39</sup>. Valores entre 100 e 129 mg/dL são considerados perto do normal ou acima do óptimo, entre 130 e 159 mg/dL são designados de *borderline*, entre 160 e 189 mg/dL de altos e iguais ou superiores a 190 mg/dL são designados de muito elevados<sup>42,43</sup>. Em indivíduos com concentrações de LDL inferiores a 125 mg/dL, valores normais, é dada maior importância como factor de risco cardiovascular aos níveis de colesterol HDL e de triglicéridos<sup>20</sup>.

Caso se esteja perante um doente com um colesterol LDL elevado a primeira medida a tomar, antes de se pensar em intervenção terapêutica seja de que tipo for, é verificar se não existe uma causa subjacente para esse aumento, ou seja, se não se está perante um caso de hiperlipidemia secundária (aumento do LDL com diminuição concomitante do HDL)<sup>39,42</sup>. Esta pode ser secundária a: diabetes, hipotiroidismo, doença hepática obstrutiva, insuficiência renal crónica, fármacos (esteróides anabolizantes, progesterona, corticosteróides)<sup>39,42</sup>. Se nenhuma destas causas secundárias estiver presente pode pensar-se numa intervenção terapêutica, sempre baseada nos níveis de LDL e das outras lipoproteínas e nos factores de risco cardiovascular existentes em conjunto<sup>20,27,39,42</sup>. A intervenção terapêutica passa por<sup>20,27,39,42</sup>:

- Modificação do estilo de vida – Esta é o primeiro tipo de acção a desencadear. Baseia-se na redução de hábitos de vida nefastos e na adopção de outros mais saudáveis. Pode ser constituída por: dieta com baixo teor de gorduras saturadas e de colesterol, incremento do consumo de esteróides vegetais, aumentar a ingestão de fibras solúveis, diminuir o peso corporal e estimular a prática de exercício físico. Deve ser mantida por um período de três a seis meses antes de se ponderar a introdução de terapia farmacológica.
- Terapêutica farmacológica – Deve ser o segundo tipo de estratégia a adoptar. Costuma ser usada após a modificação do estilo de vida não ter resultados satisfatórios, como um coadjuvar desta, ou como primeira opção em indivíduos com valores de LDL muito elevados ( $\geq 200$ mg/dL) logo de início. A escolha do fármaco a prescrever ao paciente depende de muitos factores, nomeadamente do tipo de dislipidemia e da redução dos níveis que se pretende atingir. A categoria de fármacos de primeira linha é as estatinas que podem, depois, ser conjugadas com outro tipo de princípios activos. Se, para além do LDL elevado também se

verificar uma diminuição do HDL, deve ser adicionado o ácido nicotínico, pois é o fármaco que maior poder tem para aumentar o HDL. Terapêutica farmacológica sempre conjugada pela modificação dos hábitos de vida menos saudáveis.

Como já foi referido, é à custa destas intervenções que visam reduzir o LDL, que ao longo das últimas décadas (desde os anos 60 do século passado) se tem proporcionado a diminuição dos níveis de colesterol total.

Muito se tem afirmado sobre os inúmeros benefícios da redução dos níveis de LDL, no entanto também existem alguns estudos epidemiológicos citados no artigo – *Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines* (Grundy e col., 2004), que dizem que se esta redução for para valores muito baixos pode ter algumas consequências nefastas<sup>49</sup>. As consequências passam por aumento da mortalidade geral, em particular a associada a hemorragia cerebral. Este achado levanta a questão sobre a necessidade de redução da concentração de LDL para níveis muito baixos, que porventura não trarão mais benefícios e pode aumentar os malefícios<sup>49</sup>. Com base nesta descoberta, a grande maioria dos artigos e recomendações consultas não aconselham a redução, de forma rotineira, do LDL para níveis inferiores a 70 mg/dL a não ser em doentes com risco cardiovascular muito alto e sempre tendo em consideração os benefícios e as consequências que daí possam advir<sup>20,27,39,42,43,49</sup>.

### **iii - Lipoproteína de alta densidade (HDL)**

O colesterol HDL é vulgarmente conhecido por colesterol “bom”.

É cada vez maior a importância atribuída ao colesterol HDL<sup>20,27,36,39,42,43</sup>. Esta importância é de tal forma crescente que do ano de 1993 para o ano de 2001, o seu valor normal foi revisto em alta, facto que não se verificou em nenhuma das outras lipoproteínas (colesterol total e colesterol LDL)<sup>39,42,43</sup>.

Na actualidade o colesterol HDL, quando se encontra diminuído, é considerado como factor de risco independente para as doenças cardiovasculares e em particular para a doença cardíaca isquémica<sup>2,3,20,27,36,39</sup>. Basta um indivíduo ter o colesterol HDL abaixo do normal para ser considerado como tendo um risco cardiovascular mais elevado, comparado com um indivíduo com este tipo de colesterol normal ou até aumentado. Com base nestas

afirmações pode-se concluir que o colesterol HDL em um papel protector em relação às doenças cardiovasculares. Este papel de protecção advém do factor de ser uma lipoproteína de alta densidade, ou seja, tem menor apetência a ser oxidado e para se depositar no endotélio arterial e, deste modo iniciar a formação de placas de ateroma, pelo processo atrás referido <sup>18,44,46</sup>. Também apresenta a capacidade de promover a remoção e subsequente eliminação de outros tipos de lipoproteínas com carácter aterogénico <sup>18,44,46</sup>.

A diminuição dos níveis de HDL é a alteração lipídica mais frequente no género masculino <sup>43</sup>. Está provada a sua associação com outros factores de risco de doença cardiovascular, tais como: triglicéridos elevados, diabetes, excesso de peso/obesidade, sedentarismo, hábitos tabágicos, dieta inapropriada e alguns tipos de fármacos <sup>51</sup>.

Também foi estudada a variação do HDL com o exercício. Está demonstrado que o exercício físico regular faz aumentar os níveis de HDL, aumentando ainda mais o seu potencial anti-aterogénico <sup>50</sup>.

Com base no valor do LDL e do HDL pode ser calculada a relação existente entre estes dois tipos de colesterol. Considera-se que esta relação está aumentada quando for superior a cinco <sup>20</sup>. O valor do HDL plasmático é um factor de risco independente de doença cardiovascular, mesmo em doentes com níveis de LDL *borderline* (entre 100 e 200 mg/dL), e especialmente se associado a um aumento dos triglicéridos (> 200 mg/dL) e a uma relação LDL/HDL superior a cinco <sup>20</sup>.

Pode-se ainda estabelecer a relação entre o colesterol total (CT) e o colesterol HDL (CT/HDL) <sup>20,48,51</sup>. Esta relação é designada por alguns autores como Índice Aterogénico <sup>20</sup>. Apresenta valor preditivo mais forte, na determinação do risco cardiovascular, que a medição isolada do colesterol total e do HDL e que a relação que se pode estabelecer entre o LDL e o HDL <sup>48</sup>. O valor preditivo da relação CT/HDL também está provado para a doença vascular periférica, um dos tipos de doença cardiovascular, por isso podemos extrapolar para o risco de doença cardiovascular <sup>51</sup>. No artigo que se refere à doença vascular periférica, é afirmado que a relação CT/HDL tem maior valor diagnóstico e de predição de risco que: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos e apo B – 100, quando medidos isoladamente <sup>51</sup>.

Para a sua correcta avaliação são necessárias pelo menos duas determinações, em diferentes ocasiões temporais, e com diferença entre elas de  $\pm 10\%$  do valor considerado

verdadeiro<sup>27</sup>. Pode ser medido em qualquer altura, uma vez que não apresenta variação entre os períodos de jejum e após ingestão de alimentos<sup>27</sup>.

Um valor de HDL inferior a 40 mg/dL é considerado anormal, como sendo baixo e associado a um risco aumentado de doenças cardiovasculares<sup>20,27,39,42,43</sup>. Este valor anteriormente, ano de 1993, era de 35 mg/dL, o que revela um aumento de importância deste parâmetro<sup>39,42,43</sup>. Se o HDL estiver igual ou superior a 60 mg/dL é considerado elevado e como sendo um factor de risco negativo, ou seja, subtrai um factor de risco ao total dos presentes num indivíduo<sup>42,43</sup>.

A terapia a aplicar em casos de diminuição do HDL não está tão bem estabelecida como para os casos de aumento do LDL<sup>43</sup>. Tem de se ter em conta as alterações lipídicas e os factores de risco existentes concomitantemente e ajustar as intervenções no estilo de vida e nível de fármacos, caso a caso<sup>20,27,39,42</sup>. O fármaco que tem maior capacidade para promover o aumento do HDL é o ácido nicotínico<sup>27</sup>. Este só deve aplicado em doentes com doença coronária já estabelecida ou equivalente e na presença de síndrome metabólico<sup>27</sup>.

#### **iv - Colesterol não-HDL**

Nos últimos dez anos e em especial após a publicação do *National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP III, 2001), tem sido cada vez maior o interesse sobre as potencialidades da medição do colesterol não-HDL.

O colesterol não-HDL é obtido pela subtracção do colesterol HDL ao colesterol total<sup>43,48,52</sup>. É constituído pelo colesterol LDL, pelo colesterol de muito baixa densidade (VLDL)<sup>39,43,48,52</sup>. Reflecte o conteúdo em apolipoproteínas com lipoproteínas que têm fracções de LDL e de VLDL<sup>43,48,52</sup>. Ou seja, traduz toda a fracção de lipoproteínas com potencial aterogénico<sup>43,52</sup>. O uso do colesterol não-HDL, coloca a ênfase nas fracções de colesterol com implicação na formação de placa de ateroma e não somente nos valores elevados de LDL ou de triglicédeos<sup>43</sup>.

Segundo numerosos estudos citados na bibliografia consultada, existem evidências que indicam a associação entre o colesterol não-HDL e a predição do risco cardiovascular<sup>48,52</sup>. Estudos mais recentes, nomeadamente o *Lipid Research Clinics Program Follow-up Study*,

sugerem que o colesterol não-HDL tem capacidade para predizer a mortalidade imputada à doença cardiovascular, sendo esta relação mais forte que a anteriormente estabelecida para LDL medido isoladamente<sup>52</sup>. No género masculino, o colesterol HDL (isolado) e o não-HDL têm igual valor preditivo para a mortalidade cardiovascular<sup>52</sup>. Este tipo de colesterol, não-HDL, tem valor como marcador de risco cardiovascular em indivíduos sem e com doença já estabelecida<sup>52</sup>. Um outro estudo citado no artigo - *Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B<sub>100</sub>, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women* (Ridker et al., 2005), corrobora as premissas anteriores ao afirmar que o colesterol não-HDL tem em conjunto com o HDL, medido isoladamente, tão boa capacidade na previsão de eventos cardiovasculares futuros como a medição das fracções das apolipoproteínas (A-I e B<sub>100</sub>)<sup>48</sup>.

Os níveis de colesterol não-HDL devem ser medidos, segundo as recomendações do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*, quando os níveis ideais de LDL tiverem sido atingidos, mas a concentração de triglicéridos permaneça elevada ( $\geq 200$  mg/dL)<sup>39,43,52</sup>. Se a concentração de triglicéridos estiver em valores *borderline altos*, isto é entre 150-199 mg/dL, as guidelines citadas em cima recomendam que se implementem primeiro medidas terapêuticas baseadas na modificação de hábitos de vida nefastos<sup>39,43</sup>. Nestes casos adiciona muito pouca informação prognóstica à já dada pela medição isolada do LDL<sup>52</sup>. É esta a sua principal aplicação clínica, como avaliação de objectivos terapêuticos, no tratamento das dislipidemias<sup>39,43,52</sup>. Tem também interesse para: estratificação de risco, avaliação risco e monitorização da eficácia da terapêutica anti-dislipidémica<sup>48,52</sup>.

O valor normal para o colesterol não-HDL é cerca de 30 mg/dL mais elevado que o adoptado como sendo normal para o colesterol LDL, tendo por base a avaliação do risco de doença cardíaca isquémica e o seu tratamento<sup>39,43,52</sup>. Este valor fornece-nos, aproximadamente, o conteúdo de VLDL a baixas concentrações de triglicéridos<sup>43,52</sup>.

#### **v - Triglicéridos (TG)**

A elevação dos triglicéridos é um dos mais conhecidos e estudados factores de risco para as doenças cardiovasculares<sup>2,3,20,27,36,39,42,43,52</sup>. Em conjunto com o HDL, foi um dos parâmetros cujo valor normal foi revisto nos últimos anos<sup>39,42,43</sup>. Começou a ter-se em

atenção não só as concentrações extremamente aumentadas, como aqueles casos em que o indivíduo apresenta valores moderadamente elevados ou mesmo *borderline*<sup>39,42,43</sup>. Isto denota a importância de se actuar cada vez mais cedo, neste tipo de patologias, e não somente quando as consequências já estão instaladas. Estratégia cada vez mais de prevenção primária e não tanto de prevenção secundária.

Constituem um factor de risco independente, mas com impacto potenciado se associado a diminuição do colesterol HDL e em especial no género feminino e em indivíduos diabéticos/intolerantes à glucose<sup>20</sup>.

Tal como o colesterol total, colesterol HDL e LDL, também os triglicédeos apresentam variação com o desenvolvimento de uma actividade física regular<sup>50</sup>. Esta variação não é tão grande como para o LDL e o HDL, uma vez que, está descrito que o exercício físico apenas promove diminuições mínimas da concentração dos triglicédeos no plasma sanguíneo<sup>50</sup>.

Já é conhecido e já foi afirmado várias vezes, que os triglicédeos são um factor de risco independente para as doenças cardiovasculares e em especial para a doença cardíaca isquémica<sup>2,3,20,27,36,39,42,43,52,53</sup>. No entanto e ao contrário do que acontece com o colesterol LDL, os triglicédeos não intervêm directamente na formação e desenvolvimento de placas de ateroma<sup>52,53</sup>. A influência deste composto na aterosclerose é devida ao facto de a sua presença em elevadas concentrações promover a acumulação de remanescentes lipidícos de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de alterar o metabolismo do colesterol LDL e do HDL<sup>52,53</sup>. As VLDL estão associadas a acção protrombótica, aterogénica e pró-coagulante<sup>52</sup>. A alta concentração de triglicédeos para fazer com que aumente o potencial aterogénico do colesterol LDL e com que diminuição a acção cardioprotectora do colesterol HDL<sup>52,53</sup>. Estes efeitos têm uma explicação. A concentração de triglicédeos superiores a 150 mg/dL, surge um aumento das VLDL, que promove a transferência de grupos éster, mediada por proteínas, entre lípidos<sup>52</sup>. Estes ésteres de colesterol são transferidos do LDL e HDL para as VLDL, com formação de remanescentes lipidícos, e os triglicédeos das VLDL para o LDL e HDL<sup>52</sup>. O conjunto destas acções leva à formação de espécies enriquecidas em triglicédeos, nomeadamente o HDL<sup>52</sup>.

A elevação dos triglicédeos, como já foi referido várias vezes, promove o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e em especial da doença cardíaca isquémica. No entanto, se essa elevação for extrema, concentrações superiores a 500 mg/dL, o risco

cardiovascular diminui e aumenta a preocupação com o desenvolvimento de pancreatite<sup>52,53</sup>. Ou seja, os triglicerídeos constituem factor de risco cardiovascular em níveis moderadamente elevados<sup>52,53</sup>.

Segundo um artigo publicado na Revista Portuguesa de Cardiologia em 2004, o risco de eventos coronários aumenta para concentrações de triglicerídeos a partir de 200 mg/dL, valor que é *boderline* e muitas vezes desvalorizado<sup>53</sup>. Para este valor o risco de doença cardíaca isquémica é aumentado em duas vezes. Este risco é também evidente em indivíduos com valores de HDL superiores a 40 mg/dL, que tem efeito protector<sup>53</sup>. Caso um indivíduo apresente concomitantemente valores elevados de triglicerídeos e diminuídos de HDL o risco quadruplica<sup>53</sup>.

Os triglicerídeos já não integram o grupo de compostos que se descreveram nos pontos anteriores, as lipoproteínas (colesterol total, colesterol LDL e HDL)<sup>38</sup>. Pertencem à classe dos lipídios<sup>38</sup>. Cada triglicerídeo tem na sua composição três ácidos gordos ligados a uma molécula de glicerol<sup>38</sup>. Pelo facto de serem insolúveis em água têm de ser transportados no plasma recorrendo a uma associação com proteínas<sup>38</sup>.

A concentração de triglicerídeos apresenta uma grande variabilidade biológica, o que implica uma elevada precisão, métodos bem estabelecidos e de confiança<sup>43</sup>. Tudo para uma medição fiável. Devem ser sempre medidos em jejum de pelo menos nove horas, mas idealmente de doze a catorze horas<sup>27,43</sup>. Esta condição é necessária pois apresentam um acréscimo de 20 a 30% após uma refeição<sup>27</sup>. Também, antes de iniciar qualquer tipo de terapêutica, é aconselhável realizar múltiplas medições (no mínimo duas), separadas de pelo menos uma semana umas das outras e então calcular a concentração intermédia<sup>43</sup>.

Após a medição da concentração dos triglicerídeos pode ser feita a sua classificação em<sup>27,39,42,43</sup>:

- Normal - <150 mg/dL
- Normal alto ou *boderline* – 150 a 199 mg/dL
- Elevado – 200 a 499 mg/dL
- Muito elevado -  $\geq$  500 mg/dL

De destacar que valores iguais ou superiores a 1000 mg/dL são sugestivos de pancreatite, com necessidade de encaminhamento médico urgente<sup>43</sup>. Como referido no primeiro parágrafo desta parte, os valores considerados normais para os triglicerídeos têm sido

---

revidos em baixa, o que só aconteceu com o colesterol HDL<sup>39,42,43</sup>. Este facto denota a sua cada vez maior importância para a correcta prevenção das doenças cardiovasculares e o seu impacto crescente no início e desenvolvimento deste tipo de patologias. Para se perceber melhor esta questão basta citar o facto de no *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I* (NCEP – ATP I, 1988) o valor normal para os triglicéridos ser de 400 mg/dL, tendo sido reduzido para metade em 1993 no *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II* (NCEP – ATP II) e ser na recente publicação desta sequência (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP – ATP*, 2001) de 150 mg/dL<sup>39,42,43</sup>.

A terapêutica a implementar em caso de elevação da concentração de triglicéridos depende da causa e da severidade da elevação<sup>27,43</sup>. O outro factor importante a ter em conta na terapêutica é o facto de que raramente a elevação dos triglicéridos surge de forma isolada, costuma estar associada a: hipoalfalipoproteinemia (redução do colesterol HDL), aumento do colesterol LDL e aumento do teor em remanescentes aterogénicos (por exemplo as VLDL, entre outros)<sup>39,52,53</sup>. Em qualquer caso em que haja elevação deste parâmetro bioquímico deve seguir-se a seguinte estratégia<sup>27,39,42,43</sup>:

- 1º. Objectivo – Reduzir a concentração do colesterol LDL.
- 2º. Objectivo – Diminuir o colesterol não-HDL. Este valor deve ser 30 mg/dL acima do valor de LDL a atingir.
- Se triglicéridos  $\geq$  500 mg/dL – A primeira medida a tomar é prevenir uma pancreatite através de certas medidas, tais como: dieta muito restrita em gorduras, diminuição do peso corporal, aumento da actividade física desenvolvida e terapêutica farmacológica para reduzir os níveis de triglicéridos.

Os tipos de fármacos mais usados para a redução dos triglicéridos são os pertencentes à classe dos fibratos e o ácido nicotínico<sup>27</sup>.

No período que medeia os anos de 1960 e de 2002, verificou-se um aumento global da concentração de triglicéridos a nível da população dos Estados Unidos da América<sup>41</sup>. Entre o período de 1988 a 1994 e o período de 1999 a 2002 a concentração de triglicéridos passou de 116 mg/dL para 122 mg/dL, em indivíduos com idade entre os 20 e os 74 anos<sup>41</sup>. Esta variação é devida, na sua maior parte, ao aumento da prevalência do excesso de peso e da obesidade<sup>41</sup>.

## vi - Proteína C-reativa (PCR)

A proteína C-reativa, mais conhecida por PCR é um dos marcadores de risco cardiovascular de base inflamatória com maior aceitação e uso na clínica actualmente <sup>21,22,36,37</sup>. É factor de risco independente para as doenças cardiovasculares e em particular para a doença cardíaca isquémica <sup>21,22,36,37,44</sup>. Os outros preditores de risco cardiovascular inflamatórios são <sup>21,22,36,37,44</sup>:

- Moléculas de adesão de origem vascular e celular (molécula de adesão intecelular 1 – ICAM-1, selectina-p)
- Factor nuclear kapa-B (NF-kB)
- Citoquinas (interleucina 1, factor de necrose tumoral  $\alpha$ )
- Contagem de leucócitos
- Substâncias reactivas de fase aguda – fibrinogénio, proteína C-reativa e proteína amilóide sérica A (SAA)
- Interleucinas (por exemplo a interleucina 6)
- Ligando solúvel de CD 40
- Outros – velocidade de sedimentação, ...

Apresenta estrutura quaternária <sup>54</sup>. É um pentâmero constituído por cinco subunidades globulares idênticas, com 23 KDa cada uma <sup>54,55</sup>. Estas cinco subunidades estão unidas adquirindo uma forma de disco anular <sup>55</sup>. Tem síntese hepática, após estimulação por parte da interleucina 6 (IL-6) e de outras citoquinas com acção pró-inflamatórias <sup>36,37,44,54,55</sup>. Deriva das pentraxinas e tem um papel activo na resposta imunitária de origem inata <sup>54</sup>. O seu tempo de semi-vida plasmática é longo <sup>54</sup>.

Como referido na parte dedicada ao colesterol LDL, a formação de placas de ateroma é um processo complexo e que envolve várias fases <sup>18,37,44,45,46</sup>. Durante essas diferentes etapas são muitos os intervenientes <sup>18,37,44,45,46</sup>. As lesões ateromatosas, na fase de adesão, produzem factores que promovem a proliferação e crescimento da placa e a formação de células esponjosas <sup>18,37</sup>. Esta promoção é devida à intervenção de células com carácter inflamatório ou com capacidade para estimular a sua vinda até ao local da lesão <sup>18,37</sup>. Os factores promotores de todo este processo, nestas etapas, são o factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 1 (IL-1) <sup>18,37,44</sup>. A IL-1, posteriormente, estimula a produção de outra interleucina, neste caso a número 6 (IL-6) <sup>18,37,44</sup>. É a expressão da IL-6 nas placas de ateroma que vai estimular a produção da proteína C-reativa no fígado <sup>36,37,44,54,55</sup>. A

produção é estimulada pela IL-6, mas também por outras substâncias com características pró-inflamatórias e origina não só a PCR como também outros marcadores de fase aguda – fibrinogénio e proteína amilóide sérica A (SAA)<sup>36,37,44,54,55</sup>. Existem ainda mais evidências da intervenção da PCR nas placas de ateroma. Está descrito que os macrófagos possuem receptores da PCR que vão promover o recrutamento de monócitos para a parede arterial e a produção de factor tecidual altamente trombótico<sup>44</sup>. Também se sabe que a PCR tem a capacidade de tornar as placas de ateroma muito mais instáveis ou friáveis e com maiores probabilidades de ruptura, pois estas ficam muito mais reactivas aos estímulos de promovem alterações nas placas de ateroma<sup>44</sup>. Outro dos factos conhecidos é que a PCR induz a produção de moléculas de adesão, que vão elas próprias iniciar ou exacerbar a disfunção arterial já existente e fazer com que a aterosclerose progrida mais e mais rapidamente<sup>44</sup>. Pelo referido atrás se pode ter uma ideia do papel da PCR na aterosclerose. Desta forma também fica demonstrada que a formação de placas de ateroma, como à muito se advoga na bibliografia, é um processo essencialmente inflamatório<sup>36,37,44,54-56</sup>. Fica descrito, que a aterosclerose, para além de um processo originado pela acumulação de substâncias lipídicas, é um processo inflamatório crónico<sup>56</sup>. A inflamação desempenha um papel primordial na destabilização das placas de ateroma e na activação plaquetária que formará o trombo na superfície da placa<sup>44</sup>. Este é um processo cíclico e que pode originar a obstrução total ou parcial de um vaso sanguíneo<sup>18,37,44</sup>. Caso o vaso sanguíneo em causa seja uma artéria coronária estamos perante uma síndrome coronário agudo<sup>18,44</sup>. É esta a ligação entre as placas de ateroma e a PCR e que nos vai permitir estabelecer uma relação entre esta última e o risco cardiovascular.

A PCR é medida desde os anos 40 do século passado, no entanto foi na década de 90 com ao aparecimento de métodos inovadores e mais sensíveis que foi possível a quantificação das suas pequenas concentrações e que apresentam uma variação muito estreita<sup>44,56</sup>. Devido aos métodos serem muito sensíveis, desde 1990, a PCR passou a designar-se por PCR altamente sensível, do inglês *high sensitivity CRP* (hs-CRP)<sup>44</sup>. A partir deste ponto adoptar-se-á esta designação. Também ficou protocolado que só a PCR de alta sensibilidade tem valor preditivo para a aterosclerose<sup>57</sup>. Deste modo é permitido detectar pequenas variações (0.0 a 0.5 mg/cm<sup>3</sup>) nas concentrações de hs-PCR, ainda dentro dos valores normais, com eventual importância na clínica pois denotam estados inflamatórios de pequeno grau<sup>37</sup>.

Antes da introdução da aplicação da PCR na área da Cardiologia esta era usada para diagnóstico e monitorização de doenças auto-imunes, infecciosas e com características de malignidade <sup>57</sup>.

Inicialmente a hs-PCR era medida com recurso à técnica de ELISA, no entanto esta demonstrou ser mais aplicável na investigação e não tanto na rotina clínica diária devido à sua falta de capacidade para a automação e aos resultados pouco sensíveis <sup>57,58</sup>. O ELISA era feito com recurso a enzimas ou fluorocromos, por adição de anticorpos monoclonais ou policlonais <sup>58</sup>. De seguida passou usar-se o método de imunonefalometria por troca em látex, que foi validado e avaliado clinicamente <sup>57</sup>. Mais recentemente a concentração de hs-PCR costuma ser medida por aplicação de métodos automatizados de imunoturbidimetria e imunoluminimetria, com sensibilidade e precisão melhoradas mesmo para muito baixas concentrações de hs-PCR <sup>57,58</sup>.

Para a correcta medição da concentração de hs-PCR é indicado que se façam duas medições em ocasiões separadas <sup>37</sup>. Este facto deve ser cumprido especialmente se se estiver a usar o valor de hs-PCR para fazer a estratificação do risco cardiovascular de determinado indivíduo <sup>37</sup>. Está descrito que a pouca variação da hs-PCR segue uma distribuição normal, na qual mais de 95% têm valores de hs-PCR inferiores a 10 mg/L <sup>37</sup>. Considera-se normal um valor de hs-PCR igual ou inferior a 5 mg/dL <sup>37,44,56,57,59</sup>. A grande maioria dos artigos citados na bibliografia consultada divide os valores da PCR consoante o risco cardiovascular que estes indicam <sup>37,54,58</sup>:

- hs-PCR < 1 mg/L: risco cardiovascular baixo
- hs-PCR entre 1 e 3 mg/L: risco cardiovascular moderado
- hs-PCR > 3 mg/L: elevado risco cardiovascular

Deve ser destacado que estes valores considerados normais devem ser adequados ao facto de o indivíduo estar assintomático e a hs-PCR estar a ser usada para estratificação de risco, ou se estamos perante um quadro suspeito de síndrome coronário agudo <sup>37</sup>. Para auxiliar o diagnóstico e prognóstico do último tipo de situações agudas citadas devem ser usados valores limite de hs-PCR mais altos <sup>37</sup>. Valores de hs-PCR superiores a 10 ou 15 mg/L, consoante os autores, são sugestivos de inflamação activa e a sua determinação deve ser repetida com uma distância de duas a três semanas ou após a infecção estar debelada para que a sua influência seja eliminada, pois vão ser encontrados valores falsamente elevados <sup>37,44,56,57,59</sup>.

A hs-PCR é considerada um marcador de fase aguda e por este motivo a sua variação ao longo do tempo, para um mesmo indivíduo, é muito pequena <sup>37,54,56</sup>. Os seus níveis são estáveis ao longo de longos períodos de tempo, a não ser que algo aconteça e os modifique, e também não apresentam alterações com o ritmo circadiano e com a estação do ano <sup>37,56</sup>. Tradicionalmente os indivíduos do género feminino apresentam valores de hs-PCR superiores aos do género masculino <sup>44</sup>. São diversas as situações que provocam alterações nas concentrações de hs-PCR, sem que estejamos necessariamente na presença de algum achado patológico. Estas situações podem ser observadas na Tabela 9.

**Tabela 9** - Características e condições dos indivíduos associadas a níveis mais altos ou mais baixos de hs-PCR <sup>37,44,54,56,58,59</sup>.

Legenda: IMC – índice de massa corporal.

Níveis aumentados	Níveis diminuídos
Hipertensão arterial	Consumo moderado de bebidas alcoólicas
Excesso de peso/obesidade (aumento do IMC)	Actividade física aumentada e resistência ao exercício físico
Hábitos tabágicos	Diminuição do peso corporal
Síndrome metabólica	Medicamentos – estatinas, fibratos, niacina
Diabetes <i>Mellitus</i>	
Diminuição do colesterol HDL	
Aumento do colesterol LDL e dos triglicéridos	
Uso de estrogénios e/ou de progesterona (terapêutica de substituição hormonal)	
Infeções crónicas – bronquite, gengivite, entre outras	
Estados de inflamação crónica (arterite reumatóide)	

Está provada, através de variados estudos quer epidemiológicos quer experimentais, a associação entre níveis elevados de hs-PCR e diversas formas de doença cardiovascular. A hs-PCR está associada com:

- Mais eventos cardiovasculares futuros <sup>36,37,44,47,51,56,57,59-63</sup> – Caso se esteja perante um indivíduo com a concentração de hs-PCR elevado é maior a probabilidade de este vir a ter um evento cardiovascular de qualquer natureza do que um indivíduo com valores dentro dos padrões normais. A reincidência de eventos cardiovasculares também apresenta relação com níveis elevados da proteína em discussão.

- Risco aumentado de doença cardíaca isquémica (enfarte agudo do miocárdio/síndrome coronário agudo) <sup>36,37,44,47,56,57,59,63,64</sup> – Pacientes com concentração elevada de hs-PCR antes de intervenção coronária percutânea ou antes de cirurgia de revascularização do miocárdio, apresentam relação com obesidade abdominal e diabetes de tipo II. Na presença de um quadro de síndrome coronário agudo esta proteína vai servir como preditor da ocorrência de eventos vasculares adversos. Atinge o seu pico de concentração nos dois a quatro dias após a situação inicial. Existe uma correlação directa entre os níveis de hs-PCR e o número e precocidade e doença cardíaca isquémica. O risco deste tipo de eventos é cerca de 2.9 vezes superior do que em indivíduos com hs-PCR normal. Também é um bom preditor da ocorrência de novo enfarte agudo do miocárdio dez anos após o primeiro evento, ou seja, apresenta boa estratificação do risco de novo evento a 10 anos.
- Maior número de casos de acidente vascular cerebral <sup>36,44,47,51,56,57</sup> – Existe evidência de que mesmo pessoas aparentemente saudáveis com valores aumentados de hs-PCR estão mas predispostas para a ocorrência de um acidente vascular cerebral.
- Prevalência acrescida de morte súbita por causas cardíacas <sup>44,47,56</sup>
- Mais casos de doença vascular periférica <sup>36,44,47,56,57</sup>

A hs-PCR pode ser comparada a outros preditores de risco cardiovascular. Verifica-se que esta proteína apresenta um valor preditivo mais forte, para eventos cardiovasculares, que o proporcionado pelo colesterol LDL, que era o mais usado até ao aparecimento e validação da hs-PCR <sup>36,47,51</sup>. As suas capacidades de avaliação do risco cardiovascular podem ser comparadas às fornecidas pela relação colesterol total (CT) /colesterol HDL <sup>20,48,51</sup>. Ou seja, a medição da concentração da hs-PCR acrescenta valor prognóstico e fornece mais informações sobre o risco cardiovascular que a medição do perfil lipídico feita isoladamente <sup>51</sup>. Estas relações são ainda mais fortes se forem ajustadas para os restantes factores de risco cardiovascular.

Um estudo realizado e publicado pela revista Diabetes Care, publicado em 1999, revelou existir relação estabelecida entre a hs-PCR, o IMC, a concentração de insulina, a percentagem de hemoglobina glicosilada, a concentração de glucose e a diabetes <sup>62</sup>.

Uma das formas de se reduzir o risco cardiovascular, depois de tudo o abordado em cima, seria reduzir os níveis de hs-PCR. Como a hs-PCR é um marcador inflamatório seria lógico que a sua redução se fizesse através do recurso a fármacos que contrariem este efeito. Esta premissa parece ser verdadeira pois existem alguns estudos que demonstram a redução dos níveis de hs-PCR após terapêutica com aspirina<sup>44,54,56,58</sup>. Com o mesmo objectivo, reduzir a PCR, podem ser usados os mesmos fármacos empregues no tratamento de dislipidemias, principalmente as estatinas<sup>44,54,56,58,65</sup>.

Em suma, a hs-PCR é um preditor independente do risco cardiovascular acrescido, no entanto as recomendações ainda não apontam para a sua utilização rotineira, em todos os indivíduos, nem para que substitua a avaliação dos factores de risco cardiovascular tradicionais<sup>37,44</sup>. Deve servir como complemento a estes, apesar de todas as vantagens e associações demonstradas nos parágrafos anteriores. Não deve ser usada como alternativa à avaliação dos factores de risco clássicos<sup>37,44</sup>. Está recomendada a medição da sua concentração em casos de risco cardiovascular intermédio, medido pelas escalas de Framingham ou pelo SCORE<sup>37,44</sup>. Nesta categoria de pacientes tem como objectivo fornecer informação adicional sobre a necessidade de recorrer a exames de diagnóstico subsidiários (prova de esforço, cintigrafia de perfusão do miocárdio, ecocardiograma, ...) ou de implementar terapêutica, farmacológica ou de alteração do estilo de vida<sup>37,44</sup>. Em qualquer caso, deve ter-se sempre em conta a clínica, a relação entre as vantagens/desvantagens e se irá trazer alguma informação de novo.

### **vii - Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**

A hemoglobina glicosilada ou glicada, representada pela sigla HbA1c, é uma medida do controlo glicémico utilizada para o diagnóstico e monitorização terapêutica da diabetes<sup>66-69</sup>.

Nos indivíduos com diabetes ou com intolerância à acção da insulina, vai existir no plasma altas concentrações de glucose que não é transportada para o interior das células. Assim, uma alta concentração de glucose irá permanecer no plasma, principalmente nos períodos após as refeições<sup>66</sup>. Esta vai promover um aumento das reacções de glicação e de oxidação<sup>66</sup>. A oxidação provoca danos a nível celular e também nas proteínas plasmáticas<sup>66</sup>. A algumas destas reacções, em que é adicionada glucose a outras moléculas, chamamos de

produtos de glicação avançada <sup>66</sup>. Um exemplo destas moléculas é a hemoglobina (Hb) <sup>66</sup>. A glucose plasmática em excesso vai ligar-se a esta proteína transportadora de oxigénio formando uma hemoglobina com resíduos de frutossil-valina na cadeia terminal beta do NH<sub>2</sub> <sup>66</sup>. Está então formada a HbA1c <sup>66</sup>.

Para a sua medição é apenas necessária uma amostra de sangue venoso, retirada para um tubo revestido com EDTA <sup>68,69</sup>. Pelo facto de a concentração de HbA1c não ser afectada pela ingestão de alimentos, pode ser efectuada em qualquer altura do dia e não somente em jejum <sup>68</sup>. Esta é uma das suas principais vantagens, alternativamente à medição da concentração de glucose plasmática em jejum <sup>68</sup>. A medição da HbA1c é feita, na amostra de sangue, pelo método de cromatografia líquida de alta performance <sup>67,69</sup>. Assim, vai ser possível ter a noção da percentagem de hemoglobina que está conjugada com a glucose, num determinado momento, e que é representativa da quantidade de glucose circulante nos dois a três meses posteriores à realização da análise <sup>68</sup>.

Se a percentagem de HbA1c for inferior a 6%, pode-se afirmar que o valor está normal <sup>66-69</sup>.

Para além de ser útil no diagnóstico e na monitorização da diabetes, pelas razões atrás referidas, também há estudos que indicam associação entre a quantidade deste conjugado presente no plasma e o risco cardiovascular <sup>67-69</sup>. Em indivíduos não diabéticos, a HbA1c, é preditora de: aparecimento de diabetes; mortalidade, morbilidade e novos eventos cardiovasculares; mortalidade geral (devida a qualquer causa) <sup>67,69</sup>. Valores iguais ou superiores a 7% são indicativos de risco cardiovascular acrescido <sup>68</sup>. Para além disto, um aumento de 1% nos valores da HbA1c tem como repercussão um incremento de 26% no risco cardiovascular global, independentemente da idade, pressão arterial, colesterol total, índice de massa corporal e consumo de tabaco <sup>68</sup>. A associação estabelecida é com eventos cardiovasculares de diversos tipos: enfarte do miocárdio (principalmente aqueles que ocorrem de forma “silenciosa”), angina de peito, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, insuficiência cardíaca congestiva e doença vascular periférica <sup>69</sup>. Também se encontra relacionada com baixo peso à nascença, mortalidade de pacientes com diabetes de tipo I e incidência de doenças do foro renal em pessoas não diabéticas <sup>68</sup>. Apresenta, ainda, forte relação com *outcomes* clínicos ao longo do tempo <sup>67</sup>. No entanto existe uma associação muito fraca com casos de cancro <sup>68</sup>.

Sendo assim, a HbA1c é uma medida útil no controlo glicémico e particularmente na detecção de casos de diabetes não diagnosticada, devido à sua forte sensibilidade e especificidade, ao facto de não variar nos períodos pós-prandiais e de evidenciar a variação glicémica nos dois a três meses anteriores à medição<sup>67</sup>. A sua grande aplicação clínica é o rastreio de diabetes<sup>67</sup>.

### **viii - Lactato desidrogenase (LDH)**

A lactato desidrogenase, também conhecida por desidrogenase láctica, é uma enzima responsável pela catálise de reacções de oxidação-redução, entre dois substratos<sup>70-72</sup>. Esses dois substratos são o piruvato e o lactato, reacção com características de reversibilidade<sup>70-72</sup>. Por acção desta enzima o lactato é oxidado a piruvato, ao mesmo tempo que o DPN<sup>+</sup> é reduzido a DPNH<sup>70-72</sup>.

Inicialmente, anos 60 e 70, a medição da LDH e das suas isoenzimas constituíam a base do diagnóstico bioquímico de situações de síndrome coronário agudo (isquemia ou necrose)<sup>72,73</sup>. Era o marcador de necrose miocárdica mais usado<sup>72,73</sup>. Tem vindo a perder interesse uma vez que novos e mais específicos marcadores têm vindo a ser estudados e adoptados na prática clínica diária<sup>73</sup>. Os marcadores de necrose miocárdica mais usados na actualidade são: troponina, creatina fosfoquinase (CK) e a sua isoenzima com especificidade cardíaca (CK-MB)<sup>73</sup>.

Na actualidade existem estudos que apontam uma relação entre a LDH e a sobrevivência dos cardiomiócitos a situações de isquemia e o seu comportamento durante e após a reperfusão e com os padrões de disfunção ventricular esquerda<sup>74,75</sup>.

## **CAPÍTULO II - MÉTODOS**

Uma vez que este estudo apresenta carácter inovador, não havendo descrição de algo similar na literatura, a metodologia não poderá ser adaptada de uma qualquer já existente. Foi construída de novo, à medida que o projecto foi avançando e adequada consoante as necessidades/dificuldades que foram surgindo.

## **1 – Hipótese de estudo**

A hipótese de investigação a testar foi: Existirá correlação entre alguns parâmetros fornecidos pela prova de esforço, os factores de risco cardiovascular e os marcadores bioquímicos relacionados com a doença cardiovascular.

## **2 – Características do estudo**

O estudo realizado apresenta as seguintes características: descritivo, longitudinal e prospectivo.

## **3 – População e amostra**

A amostra será retirada, segundo o método de amostragem dirigida e intencional, de uma população-alvo constituída pelos indivíduos que realizem prova de esforço e análises clínicas (Laboratório de Análises Clínicas Dr.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> da Conceição Pinto dos Santos) na Esferasaúde, Unidade Centro de Radiologia da Maia (CRM) – Policlínica, entre os meses de Janeiro e Maio de 2011.

## **4 – Critérios de inclusão e de exclusão**

Foram incluídos no presente estudo todos os indivíduos que respeitassem as condições listadas de seguida:

- Ambos os géneros (masculino e feminino);
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Prova de esforço realizada na Esferasaúde, Unidade CRM – Policlínica entre os meses de Janeiro e Maio de 2011;

- Prova de esforço realizada por qualquer indicação clínica e segundo o protocolo de Bruce;
- Com análises clínicas também na Esferasaúde;
- Cujas análises clínicas tenham sido realizadas após período nocturno de jejum;
- Cujas diferenças temporais entre a prova de esforço e as análises clínicas seja, no máximo, de dois meses;
- Que aceitem, após explicação cuidadosa e com linguagem adaptada ao utente, participar no presente estudo.

Somente se excluíram da amostra os indivíduos que não cumpriram as condições anteriormente citadas.

## **5 - Procedimento de recolha da amostra**

A recolha dos dados dos elementos amostrais foi efectuada com recurso a um inquérito (Anexo 1). De forma a melhor sistematizar a informação recolhida e para maior facilidade de registo e consulta, o inquérito foi dividido em quatro partes, num total de 16 questões:

- I – Informação geral;
- II – Antecedentes pessoais e familiares;
- III – Dados retirados da prova de esforço;
- IV – Dados retirados das análises clínicas.

Este último foi aplicado, pela autora do projecto, de forma verbal a cada um dos elementos constituintes da amostra, no início ou final da prova de esforço. Cada um dos elementos integrantes da amostra não teve de preencher qualquer dado, apenas de responder às questões que lhe eram colocadas. O inquérito serve, somente, para registo da informação.

Os dados referentes à prova de esforço foram recolhidos e registados imediatamente após o seu término ou no final do dia a que respeitam, o mesmo já não acontecendo com os valores dos parâmetros da patologia clínica. Estes só foram acedidos após o prazo dado pelo laboratório para a disponibilização dos resultados ou após toda a amostra estar recolhida.

## 6 – Operacionalização das variáveis

As variáveis recolhidas sobre a amostra foram as listadas em baixo. Também podem ser observadas no questionário (Anexo 1).

- i – Género:** Feminino ou Masculino
- ii – Data de nascimento:** Registo da data de nascimento do indivíduo que integra o estudo, no formato: dia/mês/ano.
- iii – Idade:** Calculada com base na data de nascimento e à data de realização da prova de esforço. Em anos.
- iv – Escolaridade:** Respeitante ao grau de ensino completo mais elevado e consoante uma das cinco categorias seguintes – analfabeto, básico (9º. Ano de escolaridade), secundário (12º. Ano), licenciatura e pós-graduação (mestrado ou doutoramento).
- v – Profissão:** A referida pelo doente a ser inquirido, conforme o que o indivíduo em questão disser. Posteriormente dividida em duas categorias: 1) profissões relacionadas com a saúde (médicos, enfermeiros, técnicos de diagnóstico, delegados informação médica, ...); 2) profissões sem qualquer tipo de relação com a área da saúde.
- vi – Peso:** O referido pelo indivíduo, na última vez que se tiver pesado. Expresso em kilogramas (Kg).
- vii – Altura:** A indicada pelo indivíduo quando foi questionado sobre o assunto, na unidade metros (m).
- viii – Índice de massa corporal (IMC):** Calculado segundo a fórmula  $\text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$ . Após a realização do cálculo, o resultado foi arredondado à unidade mais próxima. Considerou-se como tendo excesso de peso os indivíduos com IMC entre 25 e 29,9  $\text{Kg/m}^2$  e como sendo obesos aqueles com IMC igual ou superior a 30  $\text{Kg/m}^2$ <sup>2,3,7,24-26</sup>.
- ix – Hábitos tabágicos:** Não, se nunca tiver fumado. Se sim, foi perguntado há quantos anos se iniciaram este tipo de hábitos e quantos cigarros (unidades), em média, costuma fumar por dia. No caso dos que referenciam ser ex-

fumadores é inquirido há quanto tempo deixaram de fumar. Considerou-se como ex-fumador todos os indivíduos que tiverem deixado de o fazer há um ou mais anos.

- x – **Hábitos de exercício físico:** Um indivíduo é considerado como praticando exercício físico de forma regular se este tiver as seguintes características – duração mínima de 30 minutos, realizado na quase totalidade dos dias da semana, com uma intensidade no mínimo moderada (4 a 6 MET's ou 40 a 60% de consumo do VO<sub>2</sub> máximo), implicando um gasto energético total de 700 a 1000 kcal por semana. Caso a resposta seja afirmativa é perguntado quantas vezes, em média, realiza a actividade física e o tempo médio de cada sessão.
- xi – **Presença ou não de diabetes mellitus:** Consoante a resposta do doente. No “sim” estão incluídos os casos de diabetes de tipo I e de tipo II.
- xii – **Hipertensão arterial:** Saber, pela resposta do doente, se tem ou não a tensão alta. Com ou sem terapêutica farmacológica. Resposta de sim ou não.
- xiii – **História de doença cardiovascular:** Através da resposta do doente averiguar se já teve ou tem qualquer tipo de doença cardiovascular - doença cardíaca isquémica (enfarte agudo do miocárdio, angina estável, angina instável), doença valvular, doença vascular periférica, doença cardíaca congénita, acidente vascular cerebral. Responder sim ou não.
- ixv – **História de doença renal:** Perguntar se o doente sabe se já teve/tem qualquer tipo de doença de carácter renal – insuficiência renal, cálculos renais, doença nas artérias renais, .... Resposta afirmativa “sim” ou negativa “não”.
- xv – **História de cancro, doenças genéticas e/ou hereditárias e infecto-contagiosas:** Saber se o doente ou alguém da família próxima padeceu ou padece de qualquer um destes tipos de doenças. Responder com sim ou não.
- xvi – **Outros problemas de saúde:** Através de uma resposta de sim ou não averiguar se o individuo apresenta agora ou no passado algum outro problema de saúde (doença, cirurgia, internamento, trauma, tratamento,

entre outros) não citado nas outras alíneas. No caso das mulheres, foi excluída nesta categoria, os partos por cesariana.

- xvii – Medicação:** Perguntar ao doente quais são os medicamentos que toma habitualmente (todos os dias). Com base na sua resposta estes são classificados em: não tendo medicação habitual, anti-diabéticos, anti-hipertensor, bloqueador beta, anti-dislipidémico, vasodilatador, anti-agregante ou anti-coagulante, digitálico e diurético. Caso o indivíduo tome medicamentos pertencentes a duas ou mais das categorias citadas atrás, será considerado como tomando “2 ou mais”. Se o(s) medicamento(s) não pertencerem a nenhuma das categorias será classificado como “outro(s)”.
- xviii – Pressão arterial (sistólica e diastólica):** Medida na posição de sentado, no membro superior esquerdo e antes do início da prova de esforço, respeitando todas as regras de uma medição correcta citadas anteriormente<sup>2,3,23</sup>. Pelo método auscultatório e com recurso a esfigmomanómetro aneróide. Expressa em mmHg. Considerou-se como tendo a tensão arterial elevada, ao início da prova de esforço, um indivíduo que apresente valores iguais ou superiores a 140 e/ou 90 mmHg<sup>2,3,23</sup>.
- xix – Tempo de prova de esforço:** Tempo de duração da fase de exercício da prova de esforço, realizada segundo o protocolo de Bruce e máxima. Apresentado sob a forma – minutos:segundos.
- xx – Percentagem da frequência cardíaca atingida durante a prova de esforço:** Calculada com base na percentagem da frequência cardíaca máxima prevista para a idade., que por sua vez se obtém subtraindo a idade a 220<sup>28-30,32</sup>. Uma prova de esforço é considerada como conclusiva para isquemia do miocárdio quando se atinge, no mínimo, 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade<sup>28-30,32</sup>. Se esta percentagem for de 100% significa que se atingiu a frequência cardíaca máxima prevista para a idade (220 - idade).
- xxi – MET’s atingidos:** Valor da capacidade de esforço, expressa sob a forma do equivalente metabólico, e a partir do qual se verifica se a capacidade de esforço está normal (valor igual ou superior ao dos MET’s previstos para a

idade e género) ou diminuída (MET's obtidos com valor inferior ao dos teóricos previstos consoante o género e a idade do indivíduo em questão)<sup>33</sup>.

- xxii – Resultado da prova de esforço:** Tendo por base os critérios de positividade citados anteriormente, a prova de esforço vai aparecer classificada como: negativa ou positiva (electricamente – só alterações electrocardiográficas sugestivas de isquemia; clinicamente – só angor típico e sem alterações no electrocardiograma que indiquem isquemia; ambas – dor torácica típica acompanhada de alterações electrocardiográficas com carácter isquémico) para isquemia miocárdica<sup>28-30,32</sup>.
- xxiii – Colesterol total (CT):** Medido através de método calorimétrico (colesterol oxidase) e expresso em mg/dL. Considera-se que o CT está elevado quando a sua concentração for igual ou superior a 200 mg/dL<sup>20,27,39,42,43</sup>.
- xxiv – Colesterol LDL (LDL):** Este tipo de colesterol foi medido por método calorimétrico enzimático (colesterol oxidase) e encontra-se elevado quando estiver igual ou superior a 100 mg/dL<sup>20,27,39,42,43</sup>. No caso de os resultados das análises clínicas não terem a medição do colesterol LDL, este foi determinado segundo a fórmula de *Friedewald* e respeitando sempre a condição de que esta só é válida para concentrações de triglicédeos inferiores a 400 mg/dL, premissa verificada caso a caso.
- xxv – Colesterol HDL (HDL):** Encontra-se diminuído se a sua concentração for inferior a 40 mg/dL e é medido com recurso ao método calorimétrico enzimático (PEGME)<sup>20,27,39,42,43</sup>.
- xxvi – Lactato desidrogenase (LDH):** Medida pelo método do piruvato/lactato e elevada se igual ou superior a 200 mg/dL.
- xxvii – Triglicédeos (TG):** São medidos por método enzimático (lipase/GK UV) e o seu nível está aumentado quando estiver igual ou superior a 150 mg/dL<sup>27,39,42,43</sup>.
- xxviii – Proteína-C reactiva:** Medida por turbidimetria e elevada se superior a 5 mg/L<sup>37,44,45,56,57,59</sup>.

**xxix – Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** O seu valor é considerado anormal se for igual ou superior a 6% e foi medida por HPLC (*High Performance Liquid Cromatography*)<sup>66-69</sup>.

O método de determinação dos parâmetros (xxiii a xxix) obtidos com recurso às análises clínicas é o padronizado no laboratório onde estas foram realizadas - Laboratório de Análises Clínicas Dr.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> da Conceição Pinto dos Santos, Esferasaúde. No entanto os valores normais citados são os referenciados na bibliografia consultada.

## **7 – Análise estatística**

O tratamento e a análise estatística dos dados recolhidos foram efectuados com recurso ao programa PASW, versão 18.0 de *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), e ao *Microsoft Office Excel 2007*.

Para as variáveis categóricas foi descrita a frequência absoluta, frequência relativa e percentagem, com um intervalo de confiança de 95%. Para as variáveis com características numéricas foi determinado: número de observações, média, desvio padrão, valor máximo, valor mínimo e, em alguns casos, percentagem e frequência absoluta de absorções com valor anormal.

Com base na análise pretendida, os instrumentos estatísticos utilizados foram: coeficiente de correlação de *Pearson*, teste do Qui-quadrado para a independência de variáveis e teste à normalidade de *Shapiro-Wilk*.

Para todos os testes aplicados o nível de significância ( $\alpha$ ) considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **8 – Autorização de recolha dos dados e consentimento informado**

Na recolha e tratamento estatístico dos dados foi assegurado o compromisso de garantir a confidencialidade das informações recolhidas, com o intuito de não violar quaisquer normas éticas, morais ou deontológicas. Com vista a cumprir esse propósito foi pedido a cada indivíduo que integra o estudo, após explicação detalhada e com linguagem adaptada ao nível de escolaridade, que assinasse um consentimento informado (incluído no inquérito

de recolha de dados; Anexo1). Também foi solicitada autorização para recolha, tratamento e utilização dos dados à entidade envolvida no projecto - Esferasaúde. Tendo a mesma sido concedida em Janeiro de 2011.

## **CAPÍTULO III - RESULTADOS**

A amostra é constituída por 30 indivíduos (n = 30). Do total de elementos incluídos na amostra 19 (63,30%) pertencem ao género masculino. A caracterização da amostra quanto à idade, peso, altura e IMC está patente na Tabela 10.

**Tabela 10** – Características demográficas e antropométricas dos elementos amostrais.

Legenda – Min.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; M ± DP: média ± desvio padrão; IMC: Índice de Massa Corporal.

VARIÁVEL	Min.	Máx.	M±DP	N
<b>Idade (anos)</b>	25	77	49,43 ± 15,39	30
<b>Peso (Kg)</b>	48	120	77,20 ± 18,64	
<b>Altura (m)</b>	1,55	1,90	1,70 ± 0,09	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	19	46	27,20 ± 5,53	

Os indivíduos foram classificados, com base no IMC, com tendo peso normal, excesso de peso ou como sendo obesos (Tabela 11).

**Tabela 11** – Classificação da amostra consoante o IMC.

Legenda – IMC: Índice de Massa Corporal; Peso normal:  $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ; Excesso de peso:  $25 \geq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ ; Obesidade:  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ .

	%	N
<b>Peso normal</b>	40	12
<b>Excesso de peso</b>	30	9
<b>Obesidade</b>	30	9
<b>N</b>		30

Os indivíduos participantes no estudo foram inquiridos acerca do seu grau de escolaridade e da sua profissão, posteriormente dividida em dois grandes grupos: profissões relacionadas ou não com a saúde. Dos três indivíduos com profissão ligada ao campo da saúde, dois eram delegados de informação médica. Estes dados são visíveis na Tabela 12. Com vista averiguar a existência de relação entre o estatuto socioeconómico, traduzido em função da área da profissão e do grau de escolaridade, e a capacidade de esforço recorreu-se ao teste do Qui-quadrado. Para o teste do Qui-quadrado entre as variáveis profissão e capacidade de esforço obteve-se um valor de prova (p) de 0,501 e para o grau de escolaridade um valor de prova de 1,000.

**Tabela 12** – Grau de escolaridade e profissão da amostra.

		%	n	N
<b>Grau de escolaridade</b>	Analfabeto	3,30	1	30
	Ensino básico	36,70	11	
	Ensino secundário	36,70	11	
	Licenciatura	23,30	7	
	Pós-graduação	0	0	
<b>Profissão</b>	Relacionada com a saúde	10,00	3	30
	Não relacionada com a saúde	90,00	27	

Na Tabela 13 pode observar-se a variação dos hábitos tabágicos dos elementos constituintes da amostra. Os fumadores, apresentavam este tipo de hábito há, em média, 29 anos e fumavam, em média, 14 cigarros por dia. Os ex-fumadores tinham deixado de o fazer há 10 anos, em média.

**Tabela 13** – Hábitos tabágicos da amostra.

	%	n
<b>Fumador</b>	40,00	12
<b>Não fumador</b>	36,70	11
<b>Ex-fumador</b>	23,30	7
<b>N</b>		30

No que diz respeito à prática regular de exercício físico, os resultados encontrados são demonstrados na Tabela 14. Os praticantes de exercício físico (n = 7), fazem-no em média 3 vezes por semana e por um período de tempo médio de 54 minutos.

**Tabela 14** – Hábitos de exercício dos elementos amostrais.

	%	n
<b>Pratica regularmente</b>	23,30	7
<b>Não pratica regularmente</b>	76,70	23
<b>N</b>		30

A ocorrência de alguns factores de risco cardiovascular, com excepção do tabagismo e do sedentarismo, está evidenciada na Tabela 15. Da totalidade dos indivíduos, dois, que afirmaram ter algum tipo de doença cardiovascular, tinham sofrido enfarte agudo do miocárdio anos antes.

**Tabela 15** – Distribuição de alguns factores de risco cardiovascular na amostra recolhida.

Legenda – FR: factor de risco; Diabetes *Mellitus* (tipo I e II); HTA: Hipertensão arterial; Hist. DCV's: História pessoal passada/presente de doença cardiovascular; Dça: doença; Antc.: antecedentes.

FR	Sim		Não		N
	%	n	%	n	
<b>DM</b>	20,00	6	80,00	24	30
<b>HTA</b>	33,30	10	66,70	20	
<b>Hist. DCV's</b>	6,70	2	93,30	28	
<b>Dça renal</b>	3,30	1	96,70	29	
<b>Antc. cancro, doenças genéticas, hereditárias, infecto-contagiosas</b>	60,00	18	40,00	12	
<b>Outros problemas de saúde</b>	63,30	19	36,70	11	

Em termos de medicação ingerida de forma habitual tem-se a seguintes distribuição por categoria de fármaco (Tabela 16).

**Tabela 16** – Medicação habitual da amostra estudada.

<b>TIPO DE TERAPÊUTICA</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Sem medicação</b>	50,00	15
<b>Anti-diabético</b>	0,00	0
<b>Anti-hipertensor</b>	6,70	2
<b>Bloqueador <math>\beta</math></b>	0,00	0
<b>Anti-dislipidémico</b>	3,30	1
<b>Vasodilatador</b>	0,00	0
<b>Anti-coagulante/agregante</b>	3,30	1
<b>Digitálico</b>	0,00	0
<b>Diurético</b>	0,00	0
<b>Outro(s)</b>	10,00	3
<b>2 ou mais</b>	26,70	8
<b>N</b>		30

Os parâmetros obtidos com recurso à prova de esforço podem ser visualizados na Tabela 17. De referir que 43,33% (n = 13) dos indivíduos apresentavam valores elevados ( $\geq 140$  e/ou  $\geq 90$  mmHg) de pressão arterial no início da prova. A Tabela 18 destaca a capacidade de esforço dos indivíduos, consoante o género a que pertencem. Para o género masculino foi obtido uma média de 12,23 MET atingidos, e para o género feminino de 8,39. O resultado global das provas de esforço pode ser visto no Gráfico 1, apenas três foram positivas para isquemia miocárdica e nenhuma foi positiva só pelo aparecimento de sintomatologia anginosa. Do total de indivíduos, apenas três apresentaram prova de esforço inconclusiva, quer por diminuição do tempo de esforço quer associada a fármacos (nomeadamente os bloqueadores beta).

**Tabela 17** – Resultados da prova de esforço.

Legenda - Min.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; M±DP: média ± desvio padrão; PAS I: pressão arterial sistólica ao início da prova de esforço; PAD I: pressão arterial diastólica no início da prova de esforço; % FC: percentagem da frequência cardíaca máxima prevista para a idade; MET: equivalente metabólico atingido no pico do esforço.

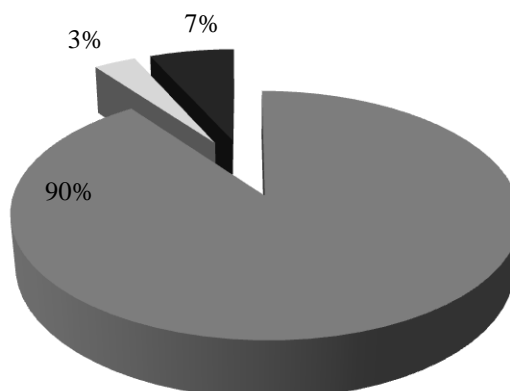
PARÂMETRO	Min.	Máx.	M±DP	N
PAS I (mmHg)	100	180	127,70 ± 28,95	
PAD I (mmHg)	65	98	79,60 ± 8,34	
Tempo prova (minutos:segundos)	01:03	13:00	08:16 ± 02:54	
% FC atingida	68	110	91,43 ± 9,10	
MET atingido	2,40	14,70	9,55 ± 2,88	
N				30

**Tabela 18** – Capacidade de esforço de acordo com o género.

Legenda – CE: capacidade de esforço; frequência absoluta (percentagem).

CE	Género		N
	Feminino	Masculino	
Normal	7 (29,20%)	17 (70,80%)	24 (80,00%)
Diminuída	4 (66,70%)	2 (33,30%)	6 (20,00%)
n	11	19	30

■ Negativa ■ Positiva electricamente ■ Positiva electricamente e clinicamente



**Gráfico 1** – Resultado global das provas de esforço realizadas pelos elementos da amostra.

Os marcadores bioquímicos relacionados com as doenças cardiovasculares que foram obtidos recorrendo às análises clínicas efectuadas pelos elementos amostrais podem observar-se na Tabela 19. Deve ter-se em conta que nem todos os indivíduos tinham todos os marcadores integrados neste estudo, daí a grande discrepância de dimensões amostrais.

**Tabela 19** – Resultados das análises clínicas da amostra.

Legenda - Min.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; M±DP: média ± desvio padrão; % > normal: percentagem de indivíduos com valor do marcador superior ao considerado normal, com excepção do colesterol HDL que está anormal quando está diminuído; CT: colesterol total, mg/dL; C - LDL: colesterol LDL, mg/dL; C - HDL: colesterol HDL, mg/dL; LDH: lactato desidrogenase, mg/dL; TG: triglicéridos, mg/dL; PCR: proteína C - reactiva, mg/L; HbA1c: hemoglobina glicosilada, em percentagem da hemoglobina total.

MARCADOR	Min.	Máx.	M±DP	% > normal	n
CT	133	284	205,57 ± 37,10	46,43	28
C - LDL	67	185	124,22 ± 30,27	70,37	27
C - HDL	26	83	52,36 ± 15,26	21,43	28
LDH	236	262	250,00 ± 13,11	100	3
TG	37	178	103,04 ± 41,96	11,54	26
PCR	0,10	5,20	1,26 ± 2,21	0,2	5
HbA1c	2,00	10,00	6,92 ± 3,10	60	5
N					30

Na Tabela 20, estão visíveis os resultados do teste do Qui-quadrado, onde se investiga a presença de relação entre o resultado da prova de esforço e os principais factores de risco cardiovasculares – tabagismo, excesso de peso/obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, história passada/presente de doença cardiovascular conhecida.

**Tabela 20** – Teste do Qui-quadrado para a independência entre a prova de esforço e os principais factores de risco cardiovascular.

Prova de esforço a relacionar com:	Factor de risco	Valor prova (p)
	Tabagismo	0,152
	Excesso de peso/obesidade	0,302
	Diabetes <i>Mellitus</i>	0,501
	Hipertensão arterial	0,103
	Doença cardiovascular	0,002

Também se recorreu ao teste do Qui-quadrado para ver a ausência ou presença de relação entre o resultado da prova de esforço (positiva ou negativa) e os marcadores bioquímicos de doença cardiovascular obtidos com recurso às análises clínicas (Tabela 21).

**Tabela 21** – Teste do Qui-quadrado para a relação entre a prova de esforço e marcadores bioquímicos de doença cardiovascular.

Prova de esforço a ser relacionada com:	Parâmetro analítico	Valor prova (p)
	Colesterol total	0,224
	Colesterol LDL	1,000
	Colesterol HDL	0,040
	Triglicérideos	1,000
	Proteína C-reactiva	0,400
	Hemoglobina glicosilada	0,400

Foi averiguada a existência de correlação entre a existência de doença cardiovascular e os seus principais factores de risco. Os resultados desta averiguação, usando o teste do Qui-quadrado estão visíveis na Tabela 22.

**Tabela 22** – Teste do Qui-quadrado para relação doença cardiovascular/factores de risco.

Doença cardiovascular a estabelecer relação com:	Factor de risco	Valor prova (p)
	Tabagismo	0,296
	Sedentarismo	1,000
	Diabetes <i>Mellitus</i>	0,855
	Hipertensão arterial	0,196
	Colesterol total	0,464
	Colesterol LDL	0,882
	Colesterol HDL	0,055
	Triglicérideos	1,000

Utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* (R), para testar a relação entre o tempo médio de exercício físico praticado, nos indivíduos que afirmaram praticá-lo, e o valor máximo de equivalente metabólico (MET) atingido durante a prova de esforço. Antes da aplicação deste coeficiente foi atestada a normalidade das duas variáveis, valor de prova (p) obtido de 0,263 para o tempo de exercício e de 0,764 para o MET. Obteve-se um coeficiente (R) /valor p de 0,443/0,320.

Recorrendo ao teste do Qui-quadrado foi averiguada a existência de relação entre a capacidade de esforço alguns factores de risco cardiovascular (diabetes, hipertensão arterial, doença cardiovascular), género (feminino ou masculino) e resultado da prova de esforço. Os valores de prova (p) para este teste estão disponíveis na Tabela 23.

**Tabela 23** – Teste do Qui-quadrado para procura de relação entre a capacidade de esforço e alguns factores de risco cardiovascular, género e resultado da prova de esforço.

Relação entre a capacidade de esforço e	Variável	Valor prova (p)
	Diabetes <i>Mellitus</i>	0,138
	Hipertensão arterial	0,628
	História de doença cardiovascular	1,000
	Resultado da prova de esforço	1,000
	Género	0,218

## **CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO**

A distribuição por género (63,30% homens) encontrada, é apenas semelhante há de um dos estudos consultados, 65,70%<sup>82</sup>. Em outros dois estudos, encontra-se uma grande discrepância., quer superior quer inferior, nesta variável demográfica, respectivamente 81% e 53,11% de indivíduos do género masculino<sup>33,83</sup>. De qualquer forma, é quase sempre o género masculino que prevalece, facto verificado em dois dos três estudos citados. A explicação para esta variação pode ser, meramente, a população de onde foi retirada a amostra.

Todos os três estudos citados no parágrafo anterior apresentam uma média de idades superior à observada no presente estudo (Tabela 10)<sup>33,82,83</sup>. Dois deles apresentam mesmo médias etárias iguais<sup>82,83</sup>.

A avaliação dos dados antropométricos foi realizada através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Foi obtido um IMC médio de 27,20 Kg/m<sup>2</sup> (Tabela 10), tal como a idade, o mais baixo dos valores encontrados nos três estudos que têm vindo a ser citados<sup>33,82,83</sup>. Este valor indica, que em média, os indivíduos integrados neste estudo podem ser classificados como tendo excesso de peso. No entanto esta diferença não é muito elevada, máximo de 2,2 Kg/m<sup>2</sup>. Esta diferença pode ser explicada devido às características intrínsecas de cada uma das populações, os três estudos citados foram realizados nos Estados Unidos da América. Após o cálculo do IMC foi possível categorizar os elementos amostrais em indivíduos com excesso de peso e em obesos (Tabela 11). Foi observada, neste estudo, uma percentagem igual de obesos e com excesso de peso. Obteve-se uma percentagem de obesos superiores à observada pela Direcção Geral de Saúde (DGS) nos seus elementos estatísticos de 2008 (18,6%), mas mais baixa e mais próxima dos valores apresentados no livro da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabel do Carmo e col. sobre a realidade da obesidade em Portugal (39,4%)<sup>8,80</sup>. Quanto aos obesos, obteve-se 30% de indivíduos com essa característica, valor muito superior aos dados apresentados pelos dois autores anteriores, 16,5 e 14,2%, respectivamente para a DGS e para o estudo da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabel do Carmo e col.<sup>8,80</sup>. Estes dados indicam o impacto cada vez maior desta problemática, pois apenas 40% do total dos elementos amostrais têm IMC dentro dos valores normais.

Os dados relativos à distribuição da amostra quanto ao grau de escolaridade e à profissão estão visíveis na Tabela 12. A maioria dos indivíduos ou tinha concluído o ensino básico ou o secundário e apenas um afirmou não ter qualquer tipo de escolaridade. Grande parte das profissões referidas não se incluía no sector da saúde. Para verificar se existe relação

entre o estatuto socioeconómico, traduzido em função dos parâmetros citados anteriormente, e a capacidade de esforço foi realizado o teste do Qui-quadrado. Como o valor de prova (p), tanto no caso da profissão como do grau de escolaridade, foi superior ao nível de significância ( $\alpha = 0.05$ ), não existem evidências que permitam afirmar que estas variáveis se encontrem significativamente relacionadas. Estes resultados são contrários aos obtidos pelo estudo - *Association of socioeconomic status with functional capacity, heart rate recovery, and all-cause mortality* (2006), onde se conseguiu provar a estreita associação entre o baixo estatuto socioeconómico e a capacidade de esforço diminuída <sup>82</sup>. No mesmo estudo também se verificou relação entre o estatuto, a mortalidade e a recuperação anormal da frequência cardíaca numa prova de esforço <sup>82</sup>. A grande causa para esta discrepância pode ser a dimensão da amostra (30043 vs 30), o facto de a amostra do estudo ter sido retirada de uma população americana e não europeia ao longo de 12 anos e não só terem sido incluídos com doença coronária suspeita ou já conhecida.

No que diz respeito aos hábitos tabágicos (Tabela 13), verificou-se que 40% dos inquiridos ainda é fumador. Se se comparar este valor com a prevalência estimada do tabagismo para Portugal (15 a 44,9%), verifica-se que o valor encontrado está dentro do intervalo estimado <sup>79</sup>. O estudo INTERHEART, avaliação dos factores de risco modificáveis em 52 países mundiais, encontrou 45,17% de fumadores, valor aproximado ao do presente estudo <sup>84</sup>. O estudo português – Impacto dos factores de risco cardiovascular numa população do Porto de acordo com os modelos de predição de risco de *Framingham*, encontrou uma prevalência deste factor de risco cardiovascular modificável de apenas 14,3%, comparado com o estudo em discussão <sup>85</sup>. Os três artigos sobre prova de esforço, citados no início desta discussão, apresentam valores de tabagismo muito discrepantes com este estudo (14, 19 e 11%) <sup>33,82,83</sup>. Deve ser destacado o facto de associado a esta grande prevalência de fumadores, estes o serem há já muitos anos, 29 em média, e apenas sete indivíduos tinham deixado de fumar, o que denota um grande enraizamento deste hábito nesta população específica.

Verifica-se uma grande proporção de indivíduos sedentários, uma vez que, só 23,30% dos elementos amostrais afirma praticar regularmente qualquer tipo de actividade física (Tabela 14). Este valor apesar de aparentemente parecer baixo é superior ao encontrado pelo estudo INTERHEART a nível mundial (14,27%), mas menor que o verificado nos Estados Unidos da América em 2009 (35%) <sup>3,84</sup>. Uma possível explicação para este facto pode ser o baixo estatuto socioeconómico da amostra deste estudo. A contrastar com estes

dados, tem-se que aqueles indivíduos que praticam exercício físico, o fazem em média três vezes por semana e por quase uma hora de cada vez. Tentou-se estabelecer uma correlação entre o tempo médio de exercício físico, nos indivíduos que o praticavam, e o equivalente metabólico atingido no pico do esforço (MET). Previsivelmente devia haver relação directa entre estas duas variáveis, pois quanto mais exercício se praticar, maior é a adaptação cardiovascular ao esforço, mais tempo dura a prova de esforço e maior o valor de MET obtido <sup>28-30,33</sup>. Resumindo, a adaptação ao esforço incrementa a capacidade de esforço, neste caso traduzida pelo valor de MET <sup>28-30,33</sup>. No entanto não se pode afirmar que essa relação se verifique, pois após se ter feito o coeficiente de correlação de *Pearson* (verificação da normalidade das duas variáveis, teste de *Shapiro-Wilk*), obteve-se um valor de R de 0,443 e um valor p de 0,320. O valor de R, varia entre -1 e 1, é bastante próximo de zero, sendo o zero a ausência de relação. Além disso o valor de p é superior ao nível de significância, ambos os valores indicando que não existe correlação entre as duas variáveis em causa.

De seguida serão abordados os principais factores de risco para as doenças cardiovasculares incluídos neste estudo – Diabetes *Mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA) e história pessoal de eventos cardiovasculares (Tabela 15). Obteve-se que 20% da amostra tinha diabetes, tipo I ou II, valor não muito distante dos 18,45% encontrados no estudo INTERHEART <sup>84</sup>. No entanto este valor é bastante dispare do referido no artigo português - Impacto dos factores de risco cardiovascular numa população do Porto de acordo com os modelos de predição de risco de *Framingham*, e da prevalência apresentada pela Sociedade Portuguesa de Diabétologia (7,3%) <sup>81,85</sup>. Também não se verifica concordância do número de diabéticos com os outros três artigos que têm vindo a ser citados <sup>33,82,83</sup>. No estudo em discussão, foi obtido um número de indivíduos com HTA (33,30%) bastante inferior ao dos outros estudos que têm vindo a ser citados, nomeadamente ao INTERHEART (39,02%) e ao que se debruçou sobre uma amostra da cidade do Porto (56,2% para as mulheres e 55,6% para os homens) <sup>33,82,84,85</sup>. Esta discrepância, para valores inferiores, pode ter como explicação o facto de que nem todos os indivíduos sabem que sofrem de HTA e de este facto não ter sido comprovado no presente estudo, somente se levou em linha de conta a resposta dos elementos da amostra e só foi medida a tensão arterial no início da prova de esforço. Pode ser adicionada a informação de que dos dez indivíduos que afirmaram ter HTA, sete deles apresentavam valores elevados no início da prova de esforço ( $\geq 140$  e ou  $90$  mmHg) e apenas uma deles não estava

---

medicado para este problema. Estes valores elevados antes da prova de esforço também podem ter uma forte componente emocional, ansiedade por não saberem que tipo de exame vão realizar e qual pode ser o seu resultado, o que não implica necessariamente que todos estes hipertensos medicados estejam com a sua hipertensão descontrolada.

Dois dos 30 (6,70%) elementos afirmaram já ter tido algum tipo de evento cardiovascular. Averiguando qual a natureza desses eventos, verifica-se que ambos afirmaram ter tido enfarte agudo do miocárdio. Este valor fica abaixo do encontrado em duas das referências bibliográficas consultadas, cuja presença de história de enfarte agudo do miocárdio/doença cardíaca isquémica se situa nos 13 a 14%<sup>33,82</sup>. A explicação passa pelas características da população de onde foi retirada a amostra, pelo facto de ser ter optado por um método de amostragem dirigida e intencional e onde os indivíduos não foram seleccionados com base na exigência ou não de doença coronária prévia (conhecida ou suspeita). Estes dois indivíduos foram dois dos três que apresentaram provas de esforço positivas, e as duas únicas positivas tanto eléctrica como clinicamente. Por este facto pode-se suspeitar de uma relação patente entre estas duas variáveis, relação provada através do teste do Qui-quadrado ( $p = 0,002$ ) (Tabela 20). Este demonstra que existe uma relação estatisticamente significativa entre haver doença cardiovascular conhecida (doença cardíaca isquémica) e a ocorrência de provas de esforço com critérios de positividade. Não se pode deixar de referir que nem todos os doentes com doença cardíaca isquémica vão apresentar alterações na prova de esforço, por diversas medidas que controlam a patologia já existente: medicação; terapêutica cirúrgica; intervenção coronária percutânea (balão e/ou colocação de *stent*); programas de reabilitação cardíaca; entre outros.

Somente um dos estudos apresentados, *Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing*, faz referência à existência de antecedentes de outro tipo de patologias na amostra, nomeadamente as do foro oncológico. Nesse artigo temos 5% da amostra com este tipo de antecedentes familiares, contra os 60% deste estudo<sup>33</sup>. Quase dois terços da amostra afirma que tem ou teve outro tipo de problemas de saúde, a sua maioria por já ter sofrido cirurgias anteriormente.

Foi testada a associação entre os factores de risco (tabagismo, sedentarismo, diabetes, HTA, colesterol total, LDL, HDL e triglicérideos) e o aparecimento de doença cardiovascular recorrendo ao teste do Qui-quadrado. Observando os resultados patentes na Tabela 22, pode-se verificar que o menor valor de prova registado foi de 0,055 (colesterol

HDL), o que permite concluir que não há relação significativa entre qualquer um dos factores de risco e o aparecimento de doença cardiovascular, na amostra deste estudo. Estes resultados são contrários ao que esperava e ao que está descrito na literatura consultada <sup>2-4,6,7,11,13-22,33,82,83,86</sup>. A explicação pode passar por: número reduzido de indivíduos que afirmou ter doença cardiovascular (n = 2); facto de alguns elementos da amostra desconhecerem ou terem ocultado que tinham algum factor de risco; não se ter restringido o estudo a indivíduos já com doença cardiovascular conhecida; baixa média etária; reduzida percentagem de presença de alguns factores de risco; poucos indivíduos com associações de factores de risco.

Metade dos elementos da amostra afirmou não ter qualquer tipo de medicação habitual (Tabela 16). Neste estudo não se observa nenhum elemento com uso isolado de bloqueador beta, comparativamente a dois dos artigos consultados onde essa percentagem varia entre os 4,4 e os 18%, pois todos os indivíduos com este tipo de medicação estavam também sob efeito de mais tipos de fármacos o que fez com que fossem contabilizados na categoria “2 ou mais” <sup>82,83</sup>. A mesma explicação pode ser dada para os digitálicos, para os diuréticos, para os vasodilatadores e para os anti-diabéticos. No artigo de *Shishehbor e col.*, observa-se que 17% usa qualquer classe de terapêutica anti-dislipidémica, e neste estudo esse valor é de apenas 3,30% <sup>82</sup>. A explicação é a já referida para as outras classes de fármacos.

Na Tabela 17 estão dispostos os resultados relativos às provas de esforço realizadas pelos elementos integrantes da amostra. Apenas dois dos quatro artigos/estudos com referência a prova de esforço se debruçaram sobre a pressão arterial basal <sup>33,82,83,86</sup>. A média da pressão arterial sistólica (PAS) obtida por este estudo é de 127,70 mmHg, semelhante à encontrada pelo estudo de *Aktas e col.* (2004) e ligeiramente inferiormente, em 5 mmHg, ao estudo de *Shishehbor e col.*(2006) <sup>82,83</sup>. Nos dois estudos referidos anteriormente a pressão arterial diastólica (PAD) média no início da prova rondava os 86 mmHg, o que contrasta com os 79,60 mmHg do estudo aqui descrito <sup>82,83</sup>. No entanto, tanto a PAS como a PAD, não diferem em mais de 5 mmHg entre todos os estudos citados. Nenhum dos quatro estudos consultados e que se referem à prova de esforço apresenta dados sobre o tempo efectivo de esforço (tempo de prova), optaram por o traduzir com recurso a outras variáveis, nomeadamente capacidade funcional expressa em MET's <sup>33,82,83,86</sup>. Segundo o que se pode observar, o tempo médio de exercício foi de 8 minutos e 16 segundos, o que corresponde ao terceiro minuto da terceira fase do protocolo de *Bruce* (Tabela 4). Este estadios corresponde a um consumo de oxigénio, obtido através do equivalente metabólico (MET),

de 9,2 MET. Como a idade média deste estudo rondou os 50 anos, calculando os MET's teóricos através das fórmulas listadas na Tabela 7, tanto para o género feminino como masculino, obtém-se que a capacidade de esforço deveria estar entre 8,2 e 9,2 MET. Este valor de MET corresponde ao que é obtido para o tempo médio de prova obtido. Por todos estes aspectos, o tempo de prova obtido neste estudo não está muito desfasado dos valores considerados normais. Apenas um dos estudos - *Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing*, faz referência à incompetência cronotrópica (incapacidade do indivíduo em atingir 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade), o que permite avaliar a quantidade de provas de esforço inconclusivas<sup>33</sup>. No entanto, este estudo usa como critério não os 85%, mas sim 80%. No estudo em discussão temos 10% (n = 3) de indivíduos com incompetência cronotrópica, se se averiguar o número de indivíduos com percentagem da frequência cardíaca atingida inferior a 80%, permitindo deste modo a comparação com o estudo atrás referido, esse valor permanece o mesmo. Assim, este estudo comparativamente ao referido anteriormente apresenta uma quantidade de indivíduos com incompetência cronotrópica inferior, 10% *versus* 19%<sup>33</sup>. Dos três elementos com incompetência cronotrópica, em dois deles esta fica a dever-se ao uso de medicação com efeito bradicardizante (bloqueadores beta), e o restante ao facto de ter apresentado um muito reduzido tempo de prova (01 minuto e 3 segundos). Foi obtida uma capacidade de esforço média de 9,55 MET's, superior à registada no artigo de *Peterson e col.*(2008)<sup>33</sup>. Este valor traduz um consumo de oxigénio de 33,43 mL/Kg/min, pois cada MET equivale a 3,5 mL O<sub>2</sub>/Kg/min. Tal como em todos os estudos consultados, e no presente também, a média de capacidade de esforço (MET), foi sempre superior no género masculino<sup>82,83</sup>. Este facto já era expectável, para isso basta observar a fórmula de cálculo (Tabela 7), em que para os homens se entra em linha de conta com o factor 0,11 e nas mulheres 0,13, o que após se multiplicarem pela idade vão resultar num valor menor a subtrair ao coeficiente 14,7. Também na literatura consultada é referido que a capacidade de esforço, para a mesma idade, é superior no sexo masculino<sup>28-30,33</sup>. Obteve-se 20% de indivíduos com capacidade de esforço diminuída (Tabela 18), valor bem inferior aos 24,1 e 25,45% obtidos em dois dos estudos lidos<sup>82,83</sup>. Esta variação entre os três estudos pode ser explicada pelo facto de nos dois estudos citados atrás, a média de idades dos participante ser superior em cerca de 16 anos, respectivamente, 56 e 50 anos. Com avançar da idade podem surgir mais alterações que diminuam a performance dos indivíduos e, logo, a sua capacidade para a realização de esforços. Também se pode entrar em linha de conta com o facto de que com a idade

algumas pessoas se tornam menos activas. A acrescentar ao anteriormente referido, tem-se que do total de elementos com a capacidade de esforço abaixo do normal, a grande maioria (66,70%) pertencia ao grupo das mulheres e eram estas que estavam também em menor proporção no grupo que tinha a capacidade de esforço dentro dos parâmetros da normalidade.

O resultado das provas de esforço são visíveis no Gráfico 1. Apenas 3 (10%) dos elementos incluídos na amostra registaram provas de esforço com critérios de positividade. No artigo com o título - *Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing* de Peterson e col., registou-se 20% de provas de esforço com alterações do segmento ST, valor que constitui o dobro do deste estudo<sup>33</sup>. Nesse mesmo estudo a proporção de indivíduos com dor torácica (9%), é superior em 2% ao deste estudo<sup>33</sup>. Deve ser destacado que não se avaliou a presença de angor de forma isolada, ou seja, duas das provas para além das alterações electrocardiográficas tiveram também angor (positivas eléctrica e clinicamente) e nenhuma só com clínica, daí se considerar a proporção de 7% de indivíduos com dor torácica. Um dos outros estudos consultados apresenta como proporção de provas de provas de esforço com alterações de ST ( $\geq 1$  mm e  $< 2$  mm com  $\geq 2$  mm), o valor de 10,4%, próximo dos 10% deste estudo<sup>83</sup>. Na Tabela 20 estão dispostos os resultados do teste do Qui-quadrado para a possibilidade de associação entre o resultado da prova de esforço e os principais factores de risco de doença cardiovascular. Não existe evidência significativa que permita afirmar que o resultado da prova de esforço e os factores de risco em causa tenham qualquer tipo de relação, nesta amostra, pois para todos os factores de risco, com excepção da doença cardiovascular (já discutida), o valor p foi superior ao nível de significância (Tabela 20). A não existência de relação significativa entre estas variáveis era um resultado que não tinha sido previsto aquando do planeamento deste projecto. Era de esperar que pelo facto de uma prova de esforço positiva apontar a presença de doença de cardíaca isquémica e de os factores de risco potenciarem o aparecimento deste tipo de patologia, houvesse relação entre os factores de risco e o resultado da prova de esforço. Ou seja, mais factores de risco, maior prevalência de doença cardíaca isquémica, culminando em maior número de provas com alterações sugestivas de isquemia. São várias as possíveis explicações para este resultado, tais como: a dimensão amostral reduzida; número de doentes que afirmaram já ter tido qualquer tipo de evento cardiovascular (dois e ambos referiram evento cardiovascular do tipo enfarte agudo do miocárdio); a percentagem diminuta de provas de

esforço positivas; o facto de os participantes poderem não saber ou não terem dito que tinham certo factor de risco, o que leva a que a o seu número possa estar subestimado; o estudo só ter tido a duração de cinco meses e não ser mais prolongado no tempo, permitindo avaliar o aparecimento de eventos cardiovasculares futuros e também a mortalidade a eles associada. Também se procedeu à pesquisa da possível existência de relação entre o resultado da prova de esforço e os marcadores bioquímicos de doença cardiovascular. Para esta análise utilizou-se o teste do Qui-quadrado, cujos resultados podem ser consultados na Tabela 21. Não se observou relação significativa entre o resultado da prova de esforço e os marcadores bioquímicos de doença cardiovascular ( $p > 0,05$ ), com excepção para os níveis de colesterol HDL ( $p = 0,040$ ). Tal como para a relação entre os factores de risco e o resultado da prova de esforço, também neste caso os resultados obtidos, e pelas mesmas razões, não foram concordantes com os inicialmente previstos. Talvez o facto de o HDL ser dos marcadores bioquímicos incluídos no estudo, aquele que em níveis elevados mais contribui para a diminuição das doenças cardiovasculares e, logo, para uma menor percentagem de provas de esforço positivas, possa ser uma das possíveis explicações para haver relação entre este tipo de colesterol e a prova de esforço<sup>2,3,27,36,39,42,43</sup>. Também deve contribuir para este resultado a questão de apenas estar diminuído em 21,43% dos indivíduos do estudo e de caso a sua concentração seja igual ou superior a 60 mg/dL (presente em nove dos 28 elementos com este parâmetro e calculado) anule a influência de um factor de risco presente naquele mesmo indivíduo<sup>42,43</sup>. Em nenhum dos artigos consultados é feita a relação directa entre o resultado da prova de esforço e os factores de risco cardiovascular e os marcadores bioquímicos deste tipo de patologia, daí não se ter comparado os resultados deste estudo.

Realizou-se o teste do Qui-quadrado para a possível relação entre a capacidade de esforço e: alguns factores de risco cardiovascular (diabetes, hipertensão arterial, história de doença cardiovascular), género e resultado da prova de esforço. Obteve-se valores de prova ( $p$ ), respectivamente, de 0,138, 0,628, 1,000, 1,000 e 0,218. Estes indicam que não se pode afirmar que haja uma relação significativa entre a capacidade de esforço e as outras variáveis testadas. Também este resultado não é igual ao esperado, uma vez, que um dos artigos consultados refere que indivíduos com capacidades de esforço menores têm: maior probabilidade de pertencer ao sexo feminino; maior prevalência de diabetes e hipertensão; maior hipótese de ter sintomas anginosos durante a prova de esforço, alterações do segmento ST e fraca recuperação da frequência cardíaca<sup>28-30,33</sup>.

O sumário dos resultados dos parâmetros analíticos integrados neste estudo pode ser observado na Tabela 19. A média do colesterol total (CT) ficou ligeiramente acima do valor normal (< 200 mg/dL). Em relação à bibliografia revista, este valor não ficou muito distante, por defeito ou por excesso, valores de 215 mg/dL, 192 (mulheres) e 202 mg/dL (homens), respectivamente <sup>83</sup>. Obteve-se uma percentagem de indivíduos com CT superior ao normal mais elevada que a registada no estudo que avaliou a prevalência de factores de risco cardiovascular numa amostra do Porto <sup>85</sup>. Também a média de LDL obtida foi mais elevada que o seu valor normal, no entanto é mais baixa que a registada nos artigos lidos <sup>83,87</sup>. Cerca de 70% dos elementos da amostra apresentam LDL elevado, o que denota uma grande preponderância de indivíduos nesta amostra com a principal componente de uma dislipidemia. O colesterol HDL deve estar igual ou superior a 40 mg/dL., segundo as orientações do NCEP – ATP III. Este parâmetro não se encontra muito fora dos valores normais, visto que a sua média foi de 52,36 mg/dL e apenas 21,43% dos indivíduos tinham valores diminuídos. O facto deste se ter estes valores vai ser determinante na redução do risco de eventos cardiovasculares, papel principal do HDL pois também tem a capacidade de “contrariar” os efeitos nefastos das outras lipoproteínas. Contrariamente ao verificado na bibliografia consultada, a média da concentração de triglicéridos obtida neste estudo foi bastante inferior <sup>83,87</sup>. Somente 11,54 % dos elementos amostrais tinha este factor de risco independente para as doenças cardiovasculares aumentado. Do total de 30 elementos da amostra, unicamente cinco tinha valor de proteína C – reactiva (PCR) calculada. A média de concentração de PCR obtida foi de 1,26 mg/L, valor menor que o descrito num estudo de 2004 publicado no *The New England Journal of Medicine* e bem inferior ao seu valor normal <sup>63</sup>. Apesar de só um dos elementos da amostra apresentar um valor elevado de PCR (> 5 mg/L), não deve deixar de ser salientado que basta que este seja igual ou superior a 1 mg/L para se considerar que há um maior risco de eventos cardiovasculares, circunstância não observada em nenhum dos indivíduos integrantes da dimensão amostral. Por isso, como a média da PCR, foi de 1,26 mg/L pode-se inferir que a população de onde foi retirada esta amostra apresenta um risco cardiovascular aumentado. No diz respeito à hemoglobina glicosilada (HbA1c), esta só se apresentava determinada em cinco dos 30 elementos da amostra, e apenas um deles não tinha afirmado ser diabético. Talvez desconhecesse o facto ou o prescriptor das análises a tenha pedido meramente por “rotina”. A média encontrada (6,92%) está ligeiramente acima do valor normal, mas inferior ao referido no estudo EPIC – Norfolk para indivíduos com diabetes confirmada <sup>69</sup>. Apesar de a média estar só ligeiramente elevada, o normal é ser inferior a 6%, se se analisar os dados

em bruto verifica-se que só um dos cinco indivíduos com este parâmetro o apresenta dentro dos valores normais. Estes achados podem querer demonstrar um fraco controlo dos valores de glicemia devido a variados factores

## Conclusão

Na globalidade, pode-se afirmar a hipótese de estudo colocada aquando do planeamento deste projecto não ficou completamente provada. Não existem evidências significativas para afirmar que haja relação entre alguns parâmetros fornecidos pela prova de esforço (resultado e capacidade de esforço), os factores de risco para a doença cardiovascular e marcadores bioquímicos relacionados com este tipo de patologias.

Para se testar a hipótese em estudo foram efectuadas diversas associações, cujas principais conclusões são listadas de seguida:

- Observou-se a existência de relação significativa entre a ocorrência de história de doença cardiovascular (doença cardíaca isquémica) e o resultado da prova de esforço.
- Não foi possível provar a presença de relação entre a doença cardiovascular e os seus principais factores de risco (tabagismo, sedentarismo, diabetes, hipertensão arterial, colesterol total, colesterol LDL e HDL).
- A relação entre o resultado da prova de esforço (positiva ou negativa), os factores de risco e os marcadores bioquímicos de doença cardiovascular também não se apresentou significativa, com excepção para a presença de relação entre o resultado da prova de esforço e o colesterol HDL.
- Ao tentar relacionar-se a capacidade de esforço com os factores de risco (diabetes, hipertensão, história de doença cardiovascular), género e resultado da prova de esforço, os resultados não foram a favor da existência de uma relação significativa entre estas variáveis.

Na tentativa de acrescentar valor ao presente estudo foi avaliada a existência de relação entre o estatuto socioeconómico, traduzido em função do grau de escolaridade e da profissão, e a capacidade de esforço. Também se testou o grau de correlação entre o MET e o tempo médio de exercício praticado. Para estes dois casos, não se pode afirmar a existência de relação entre as variáveis.

Apesar de a maioria dos resultados obtidos não estar de acordo com o está descrito na bibliografia consultada, não se pode negar o impacto das doenças cardiovasculares em

Portugal. Este facto pode ser confirmado pelos valores de prevalência/incidência descritos ao longo deste trabalho. Também a favor desta afirmação estão os resultados da distribuição dos factores de risco presentes na amostra deste estudo e o desconhecimento que a população tem sobre estes assuntos. Todas estas circunstâncias levam a advogar que devem ser aplicados cada vez mais esforços na tentativa de sensibilizar a população para esta temática. Cabe a quem tem um papel activo, mais importante e imputável a quem trabalha na área da saúde e que tem acesso privilegiado a informação científica e válida, e que tem o dever de fazer passar essa informação. Passa por consciencializar cada um dos indivíduos sobre a importância de zelar pela sua própria saúde. Tudo o referido anteriormente, constituiu uma das principais motivações para a realização deste estudo.

As explicações para os resultados obtidos constituem, também, muitas das limitações deste estudo. Em primeiro lugar, a dimensão da amostra ( $n=30$ ), que é muito reduzida, principalmente se comparada com a dos artigos consultados. Relacionado com a amostra tem-se a duração do estudo, cinco meses, e não foi prolongado no tempo. A média etária da amostra ser relativamente baixa. Os achados que mais devem ter enviesado os resultados foram: 1) O facto de apenas dois elementos terem história positiva de doença cardiovascular e esta não ter sido objectivamente confirmada; 2) Apenas três provas de esforço com resultado positivo; 3) Não se ter verificado a presença ou não dos factores de risco referidos pelos participantes no estudo; 4) Nem todos os indivíduos terem todos os marcadores bioquímicos de doença cardiovascular determinados analiticamente. Por todas estas razões não se podem generalizar estes resultados para toda a população.

A maior dificuldade sentida ao longo da realização do presente estudo foi, sem sombra de dúvidas, a recolha da amostra e as variáveis que por razões de ordem prática se podiam incluir. Outra grande limitação foi o tempo disponível para a sua execução. Estes factos condicionaram, de certa forma, os resultados deste estudo.

Na tentativa de minimizar estas limitações e de acrescentar valor, no futuro, ao estudo em análise, algumas medidas podem ser tomadas. Antes de mais, aumentar a dimensão da amostra e prolongar no tempo a duração do estudo. Isto permitiria avaliar por mais que uma vez os indivíduos e também a evolução da sua patologia (mortalidade, comorbilidades), parâmetros analíticos e exames subsidiários de diagnóstico (prova de esforço e outros) ao longo de alguns anos. Poderia comprovar-se o resultado da prova de esforço, com recurso à cintigrafia de perfusão do miocárdio e ao cateterismo cardíaco.

Também se poderia seleccionar, com base na presença de doença cardíaca isquémica, os doentes a incluir, aumentando previsivelmente a relação entre esta doença e os seus factores de risco. Adicionalmente, poder-se-ia submeter os doentes a um programa de exercício físico, para se avaliar a variação dos parâmetros cardiovasculares, bioquímicos e da qualidade de vida com o treino.

## Referências bibliográficas

1. Direcção Geral de Saúde, Alto Comissariado da Saúde, Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Redes de Referência Cardiovascular de Urgência e Vias Verdes de EAM e AVC. Direcção Geral de Saúde 2006 (Julho);1: 4-53. (Acedido *online* em Novembro de 2010).
2. Fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies of cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal* 2007; 28:2375-2414.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010. (Publicado *online* a 15 de Dezembro de 2010 e acedido *online* a 11 de Janeiro de 2011)
4. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753.
5. Sans S, Kesteloot D, Kromhout D, et al. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe – Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *European Heart Journal* 1997;18:1231-1248.
6. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:25-50.
7. Artini NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-441.
8. Portugal. Direcção Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Divisão de Estatísticas de Saúde. Elementos Estatísticos: Informação Geral: Saúde 2008. Direcção Geral de Saúde. Lisboa; Dezembro 2010. (Acedido *online* a 26 de Janeiro de 2011)
9. Ministério da Saúde, Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. Direcção Geral de Saúde 2003. (Acedido *online* em Novembro de 2010)
10. Portugal, Direcção Geral de Saúde, Direcção de Serviços de Planeamento. Rede de Referência Hospitalar de Intervenção Cardiológica. Direcção Geral de Saúde; Lisboa; Julho de 2001. (Acedido *online* em Novembro de 2010)
11. Organização Mundial de Saúde (OMS). Prevention of Cardiovascular Disease – Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. OMS 2007. (Acedido *online* em Novembro de 2010)
12. Vaz D, Santos L, Carneiro AV. Factores de risco: Conceitos e implicações práticas. *Rev Port Cardiol* 2005;24:121-131.
13. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
14. Sivapalaratnam S, Boekholdt M, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;96:1985-1989.
15. D’Agostino RB, Ramachandran SV, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in the primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008;117:743-753.
16. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile – A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
17. Costa J, Borges M, Oliveira E, et al. Incidência e prevalência da hipercolesterolemia em Portugal: Uma revisão sistemática da literatura. Parte I e II. *Rev Port Cardiol* 2003;22:569-577.
18. Braunwald E, Baughman KC, Beller GA, et al. Essential atlas of heart disease. 3 rd ed. Philadelphia: Current Medicine; 2005.
19. Mackay J, Mensahg. The atlas of heart disease and stroke. WHO. 2004.
20. Silva PM. Prevenção cardiovascular: Recomendações para a abordagem do risco vascular associado às dislipidimias. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1201-1209.
21. Izar MC, Fonseca FAH, Ihara SSM, et al. Fatores de risco, marcadores bioquímicos e polimorfismos genéticos na doença arterial coronariana prematura. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:379-387.
22. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women – The Reynolds risk score. *JAMA* 2007; 297:611-619.

23. Mancia G, DeBacker G, Dominiczak A, et al. EHC-ESC Task force on the management of arterial hypertension: 2007 Guidelines EHC-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1751-1762.
24. Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: Worldwide co morbidities of obesity. *Circulation* 2004;110:e476–e483.
25. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:482-490.
26. McGill H, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712–2718.
27. Administração Regional de Saúde do Norte, Comissão de Farmácia e Terapêutica da Região Norte. *Deslipidemias – Manual de Boas Práticas* 2006.
28. Machado Rodrigues JC. *Electrocardiografia clínica – Princípios fundamentais*. 1ª Edição. Lidel. 2009.
29. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 Guidelines update for exercise testing. ACC/AHA 2002.
30. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–1740.
31. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–1597.
32. Myers J, Arena R, Franklin B, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3144-3161.
33. Peterson PN, Magid DJ, Ross C, et al. Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing. *Arch Intern Med* 2008;168:174-179.
34. Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, et al. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J Appl Physiol* 2005;99:1112-1119.
35. Jetté M, Sidney K, Blumchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;13:555–565.
36. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease – A critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-940.
37. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
38. Cunningham S, et al. Guidelines on the use of biochemical cardiac markers and risk factors. Association of clinical biochemists in Ireland. ACBI. 2002.
39. National cholesterol education program. Third report of the expert panel on the detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults – Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
40. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz - Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4ª edição, Elsevier Saunders, 2006.
41. Carroll MD, Lacher DA, Solie PD, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960 – 2002. *JAMA* 2005;294:1773–1781.
42. Special communication – Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:19.
43. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, et al. Impact of the third cholesterol report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clinical Chemistry* 2002;48:11-17.
44. Gomes MC. Proteína C Reativa: Um novo marcador “Dourado ” de risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1329–1346.
45. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
46. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7-14.

47. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–1565.
48. Ridker PM; Rifai N, Cook NR , et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B<sub>100</sub> , standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–333.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
50. Vinagre CGC, Ficker ES, Finazzo C, et al. Enhanced removal from the plasma of LDL – like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. *J Appl Physiol* 2007;103:1166–1171.
51. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis – A comparison of C – reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–2485.
52. Packard CJ, Yasushi S. Non--HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:6-14.
53. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *Rev Port Cardiol* 2004;24:633-635.
54. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–369.
55. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-Knockout mice. *Circulation* 2005;112:1016–1023.
56. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein. *Circulation* 2001;103:1813–1818.
57. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity c-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clinical Chemistry* 2001;47:418-425.
58. Rifai N, Rodker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001;47:403-411.
59. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clinical Chemistry* 2001;47:444-450.
60. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
61. Koenig W, Lowel H, Baumert C, *et al.* C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-1353.
62. Ford ES. Body mass index, diabetes and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1971-1977.
63. Danesh J, Phil D, Wheeler JG, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
64. Yarnell JWG, Patterson CC, Sweetnam PM, et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *European Heart Journal* 2004;25:1049-1056.
65. Albert M A, Danielson E, and Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C - reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
66. Ahmed A, Babaei-Jadidi, Howell SC, et al. Glycated and oxidized protein degradation products are indicators of fasting and postprandial hyperglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2465-2471.
67. Selvin E, Zhu H, Brancati FL, et al. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S.. *Diabetes Care* 2009;32:828-833.
68. Brewer N, Wright CS, Travier N, et al. A New Zealand linkage study examining the association between A1C concentration and mortality. *Diabetes Care* 2008;31:1144-1149.
69. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, et al. Performance of the UK prospective diabetes study risk engine and the Framingham risk equations in estimating cardiovascular disease in the EPIC-Norfolk cohort. *Diabetes Care* 2009;32:708-713.
70. Hamolsky MW, Kaplan N. Measurements of enzymes in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1961;23:102-110.

71. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin Chem*;9:1241-1250.
72. Hammond GL, Nadal-Ginard B, Talner NS, et al. Myocardial LDH isozyme distribution in the ischemic and hypoxic heart. *Circulation* 1976;53:637-643.
73. Crow RS, Hannan PJ, Jacobs DR, et al. Eliminating diagnostic drift in the validation of acute myocardial in-hospital myocardial infarction – implication for documenting trends across 25 years. *Am J Epidemiol* 2005;161:377-388.
74. Mizukami Y, Ono K, Du CK, et al. Identification and physiological activity of survival factor released from cardiomyocytes during ischemia and reperfusion. *Cardiovascular Research* 2008;79:589-599.
75. Muders F, Neubauer S, Luchner A, et al. Alterations in myocardial creatinine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) isoenzyme-distribution in a model of left ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure* 2001;3:1-5.
76. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement of the council on clinical Cardiology (Subcommittee on exercise, rehabilitation and prevention) and the council on nutrition, physical activity and metabolism (Subcommittee on physical activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
77. Espiga de Macedo M, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da hipertensão em Portugal – Estudo PAP. *Rev Port Cardiol* 2007;26:21-39.
78. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, et al. Prevalência e padrões de tratamento da hipertensão arterial nos cuidados de saúde primários em Portugal – Resultados do estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2009;28:499-523.
79. Fraga S, Sousa S, Santos AC, et al. Tabagismo em Portugal. *Arquivos de Medicina* 2005;19:207-229.
80. Carmo I, Santos O, Camolas J, et al. Obesidade em Portugal e no Mundo.
81. Sociedade Portuguesa de Diabétologia. Diabetes: factos de números 2010 – Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal. 2010.
82. Shishehbor MH, Litaker D, Pothier CE, et al. Association of socioeconomic status with functional capacity, heart rate recovery, and all-cause mortality. *JAMA* 2006;295:784-792.
83. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462-1468.
84. Yusuf S, Hawken S, Ounpuru S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
85. Friões F, Azevedo A, Castro A, et al. Impacto dos factores de risco cardiovascular numa amostra do Porto de acordo com os modelos de predição de risco de Framingham. *Rev Port Cardiol* 2003;22:511-520.
86. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women – A meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024-2035.
87. Pencina MJ, D’Agostino RB, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk cardiovascular disease: The Framingham heart study. *Circulation* 2009;119:3078-3084.

## Anexos

### Anexo 1 – Inquérito usado na recolha dos dados

#### INQUÉRITO DE RECOLHA DE DADOS

Código: \_\_\_\_\_

##### I - Informação geral

- 1) **Género:** Feminino / Masculino
- 2) **Data nascimento:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      **Idade:** \_\_\_\_ anos
- 3) **Escolaridade:** Analfabeto / Básico / Secundário / Licenciatura / Pós-graduação
- 4) **Profissão:** \_\_\_\_\_
- 5) **Dados antropométricos:** Peso \_\_\_\_ Kg / Altura \_\_\_\_ m / IMC = \_\_\_\_

##### II - Antecedentes pessoais e familiares

- 6) **Fumador:** Não / Sim - Nº. cigarros dia = \_\_\_\_\_ – À quantos anos = \_\_\_\_ /  
Ex-fumador – À quanto tempo deixou = \_\_\_\_\_ anos
- 7) **Prática regular de exercício físico:** Não / Sim  
Nº. médio de vezes/semana: \_\_\_\_\_  
Tempo em média/vez: \_\_\_\_\_ min.
- 8) **Diabetes *Mellitus*:** Sim (DM I + DMII) / Não
- 9) **Hipertensão arterial:** Sim / Não
- 10) **História anterior/presente de doença cardiovascular conhecida:** Sim / Não
- 11) **História anterior/presente de doença renal conhecida:** Sim / Não

**12) História pessoal/familiar de – cancro, doenças genéticas e/ou hereditárias, infecto-contagiosas:** Sim / Não

**13) Outros problemas de saúde, passados ou presentes (cirurgias, traumatismos, internamentos hospitalares, ...):** Sim / Não

**14) Medicação:** Não / Anti-diabéticos (orais e insulina) / Anti-hipertensor / Bloqueador  $\beta$  / Anti-dislipidémico / Vasodilatador / Anti-agregante ou anti-coagulante / Digitalico / Diuréticos / Outro(s) / 2 ou mais

### **III - Dados retirados da prova de esforço**

**15) Prova de esforço:**

Pressão arterial basal (sentado): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

Tempo prova: \_\_\_\_\_ min.

% FC atingida: \_\_\_\_\_ %

MET's atingidos: \_\_\_\_\_ → Capacidade esforço: Normal / Diminuída

Resultado: Negativa / Positiva

Electricamente

Clinicamente

Ambas

### **IV - Dados retirados das análises clínicas**

**16) Resultado análises clínicas:**

Colesterol total (CT): \_\_\_\_\_

LDL: \_\_\_\_\_

HDL: \_\_\_\_\_

LDH: \_\_\_\_\_

Triglicédeos (TG): \_\_\_\_\_

Proteína C reactiva (PCR): \_\_\_\_\_

Hemoglobina glicosilada (HbA1c): \_\_\_\_\_

**Observações:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## CONSENTIMENTO INFORMADO

**Título do projecto:** Prova de esforço e factores de risco cardiovascular: um estudo piloto.

**Autora do projecto:** Sara Raquel Marcos Costa

**Contacto:** [sara\\_marcos\\_costa@hotmail.com](mailto:sara_marcos_costa@hotmail.com)

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Prudêncio

**Co-orientadores:** Mestre Sónia Magalhães; Dr. Miguel Sequeiros

Este estudo é realizado com o objectivo de concluir o Mestrado em Tecnologia Bioquímica em Saúde, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto (Instituto Politécnico do Porto), no ano lectivo 2010/2011.

O presente projecto tem como objectivo esclarecer a relação existente entre os factores de risco cardiovascular, alguns marcadores bioquímicos preditores de doença cardiovascular e a sua relação com parâmetros que podem ser obtidos através da prova de esforço.

A sua realização baseia-se na recolha de dados referentes a utentes que realizem, simultaneamente, análises clínicas e prova de esforço na Esferasaude, Unidade Centro de Radiologia da Maia (CRM) - Policlínica. Adicionalmente será recolhida a história clínica, dados antropométricos e hábitos tabágicos e de exercício físico. A recolha de dados para o projecto não apresenta qualquer tipo de risco para o utente que nele participar.

A autora do estudo, assume o compromisso de garantir a confidencialidade das informações recolhidas, com o intuito de não violar quaisquer normas éticas, morais ou deontológicas. A recolha e tratamento estatístico dos dados são totalmente anónimos. Todos os participantes, que assim o desejarem, terão acesso aos seus resultados.

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Assim, qualquer participante pode retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso comprometa a assistência médica que lhe é devida.

Eu, \_\_\_\_\_,  
declaro ter sido informado e concordo com a participação voluntária neste estudo.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração.

A autora do estudo,

Sara Costa

