

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

NILTON ROSINI

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA E MULTIPLICIDADE DE FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS DO MUNICÍPIO DE
BRUSQUE/SC**

**FLORIANÓPOLIS
2004**

NILTON ROSINI

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA E MULTIPLICIDADE DE FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS DO MUNICÍPIO DE
BRUSQUE/SC**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Farmácia como
requisito parcial à obtenção do grau
de Mestre em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Marcos José
Machado

**FLORIANÓPOLIS
2004**

Este trabalho é dedicado a meu pai Olegário (*in memoriam*) tenho certeza sempre esteve a meu lado. Minha mãe Lydia pelo carinho e a meus filhos, Rodrigo, Andreza e Guilherme pela compreensão. A Donaída Maria Mousse pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos José Machado pela orientação, apoio e incentivo para a realização deste trabalho.

Ao Farmacêutico Verner Willrich pelo apoio e cessão do Laboratório para realização dos exames laboratoriais.

À Farmacêutica-Bioquímica Adriana Sedrez e Maria Augusta Odisi que auxiliaram na realização dos exames laboratoriais.

Aos colegas funcionários do Laboratório Verner Willrich pela compreensão e auxílio na realização dos exames laboratoriais.

Ao então Secretário Municipal da Saúde de Brusque/SC, pelo apoio para realização deste trabalho.

Aos então Conselheiros do Conselho Municipal da Saúde de Brusque/SC por apoiarem e acreditarem na relevância do trabalho para a comunidade.

Às enfermeiras e profissionais dos postos de saúde da Secretaria Municipal da Saúde pelo auxílio na coleta dos exames.

Ao Conselho de Ética do Hospital Arquidiocesano Cônsul Carlos Renaux por apoiarem e acreditarem no trabalho desenvolvido.

E a Deus que é a força que nos motiva a continuar querendo melhorar cada dia mais.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3 JUSTIFICATIVA	15
4 MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1 POPULAÇÃO E PROTOCOLO DE ESTUDO	18
4.2 AMOSTRAS BIOLÓGICAS	19
4.3 METODOLOGIA ANALÍTICA.....	20
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	21
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
5.1 IDADE	23
5.2 FATORES GENÉTICOS	24
5.3 ANTECEDENTES FAMILIARES PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES	25
5.4 HIPERTENSÃO	26
5.5 DISLIPIDEMIAS	28
5.5.1 Colesterol	28
5.5.2 Triacilglicerol	30
5.5.3 Lipoproteínas	31
5.5.3.1 Quilomícrons (QM)	31
5.5.3.2 Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)	31
5.5.3.3 Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)	32
5.5.3.4 Lipoproteína de baixa densidade (LDL).....	32
5.5.3.5 Lipoproteína de alta densidade (HDL)	33
5.5.3.6 Lipoproteína (a) pequena (Lp(a)).....	35

5.5.4 Apolipoproteínas (Apo).....	36
5.6 ATEROSCLEROSE.....	36
5.7 HOMOCISTEÍNA	38
5.8 TABAGISMO	41
5.9 OBESIDADE.....	42
5.10 INSUFICIÊNCIA RENAL	44
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
OBRAS RECOMENDADAS	91
ANEXOS	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais parâmetros dos pacientes excluídos da pesquisa....	47
Tabela 2 - Níveis séricos médios obtidos bem como média da proteinúria dos pacientes que participaram do estudo.....	48
Tabela 3 - Valores médios de pressão sistólica, diastólica e medidas antropométricas.....	49
Tabela 4 - Médias das dosagens séricas e proteinúria por sexo.....	51
Tabela 5 - Valores médios para pressão sistólica e diastólica, medidas antropométricas e idade de acordo com o sexo.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Percentuais de pacientes de acordo com o sexo, de glicose sérica (mg/dl) classificados segundo a Sociedade Americana de Diabetes.....	54
Figura 2	- Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para colesterol.....	58
Figura 3	- Percentual de indivíduos separados por sexo e classificado de acordo com as III Diretrizes, para triacilglicerol (mg/dl)..	59
Figura 4	- Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para LDL-C (mg/dl).....	59
Figura 5	- Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para HDL-C (mg/dl).....	60
Figura 6	- Percentual de pacientes, separados por sexo, com valores séricos de HCY <15 $\mu\text{mol/L}$ e $\geq 15 \mu\text{mol/L}$	62
Figura 7	- Percentual de pacientes, separados por sexo, com valores séricos de HCY <12 $\mu\text{mol/L}$ e $\geq 12 \mu\text{mol/L}$	62
Figura 8	- Percentual de pacientes, separados por sexo, com valores séricos de HCY <10 $\mu\text{mol/L}$ e $\geq 10 \mu\text{mol/L}$	63
Figura 9	- Percentual de pacientes com IMC (Kg/m^2) separados por sexo de acordo com a classificação da OMS, do IMC.....	64
Figura 10	- Percentual de indivíduos, separados por sexo da circunferência abdominal em cm de acordo com os valores recomendados pela OMS.....	65
Figura 11	- Percentual de indivíduos separado por sexo e classificados de acordo com a OMS, da RCQ.....	65
Figura 12	- Percentual de indivíduos, separado por sexo, classificados em: ausência de hemácias, até 5 hemácias/ml, 5 – 10 hemácias/ml, >11 hemácias/ml, no exame de rotina de urina.....	67
Figura 13	- Percentual de indivíduos com valores séricos de uréia de acordo com o intervalo recomendado e acima deste.....	67
Figura 14	- Percentual de indivíduos classificados de acordo com os valores de referência da metodologia utilizada de creatinina sérica, separado por sexo.....	68

Figura 15 - Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados com os valores recomendados pela <i>National Kidney Foundation</i> para proteinúria em amostra única.....	69
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

Acat	-	Acil colesterolacil transferase
Ang II	-	Angiotensina II
ATP III	-	Adult Treatment Panel III
AVC	-	Acidente vascular cerebral
CT	-	Colesterol total
DAC	-	Doença arterial coronariana
DCV	-	Doença cardiovascular
eNOS	-	Óxido nítrico sintetase endotelial
FR	-	Fator de risco
HDL-C	-	Lipoproteína de alta densidade-colesterol
HMGCoA	-	Hidroximetilglutaril Coenzima A
IAM	-	Infarto Agudo do miocárdio
ICAM-1	-	Molécula de adesão inter celular
ICQ	-	Índice cintura/quadril
IFG	-	Índice (taxa) de filtração glomerular
IL – 8	-	Interleucina – 8
IMC	-	Índice de massa corporal
LDL-C	-	Lipoproteína de baixa densidade-colesterol
Lp(a)	-	Lipoproteína (a) pequena
NO	-	Óxido nítrico
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PA	-	Pressão arterial
PCR us	-	Proteína C reativa ultra sensível
RCQ	-	Relação cintura/quadril
TFG	-	Taxa de Filtração Glomerular
TG	-	Triacilglicerol
VCAM-1	-	Molécula de adesão de célula vascular
VLDL-C	-	Lipoproteína de muito baixa densidade-colesterol

RESUMO

No Brasil, à semelhança do que ocorre em outros países do Ocidente, de acordo com os dados do Datasus, cerca de um terço do total de óbitos da população adulta decorre das alterações cardiovasculares (DCV). Esse elevado índice de mortalidade por DCV aponta para a necessidade de maior conscientização e sensibilização da população em geral, dos profissionais e das autoridades da saúde, sobre o alto risco e a necessidade de uma adequada prevenção. O conhecimento dos fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares cada vez mais se torna necessário para que, de forma profissional, sejam controlados, prevenindo eventos deletérios futuros. O estudo reuniu um grupo de pacientes, cadastrados no Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao *Diabetes Mellitus* – HIPERDIA/MS da Secretaria Municipal de Saúde de Brusque/SC, portadores de três fatores de risco para DCV: hipertensão, tabagismo, e histórico familiar para doença cardiovascular. Esse grupo foi submetido a exames laboratoriais (glicose, colesterol total, triacilglicerol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, uréia creatinina, homocisteína, proteinúria e exame parcial de urina) e verificadas medidas antropométricas (índice de massa corporal, circunferência abdominal e relação cintura quadril), visando à identificação de fatores de risco adicionais. No grupo foram verificados indivíduos com intolerância à glicose, dislipidemia, hiperhomocisteinemia e valores além dos recomendados de: proteinúria, índice de massa corporal, circunferência abdominal e relação cintura/quadril. A associação dos resultados obtidos com os estados de morbidade relatados por ocasião do cadastramento, possibilitou identificar um grupo de indivíduos com reais possibilidades de eventos cardiovasculares. O conjunto de informações obtidas permite sugerir que os indivíduos cadastrados no programa HIPERDIA/MS na Secretaria Municipal de Saúde de Brusque/SC, deveriam ser avaliados e acompanhados laboratorial e clinicamente, com programas específicos.

Palavras-chave: Hipertensão; Tabagismo; Histórico Familiar para DCV; Fatores de Risco; Doença Cardiovascular.

ABSTRACT

According to data by DATASUS, about 1/3 of adult deaths occurs in consequence of cardiovascular alterations in Brazil, as well as in other countries of the Occident. This high mortality rate of CVD stresses the necessity of raising consciousness and sensibility of the general population, professionals and authorities about the high risk and urgency for an adequate prevention. The knowledge of risk factors for the development of cardiovascular diseases turns it increasingly necessary that they become controlled in a professional form, in order to prevent possible future deleterious events. This study formed a group of patients registered in the Reorganization Plan for the Attention to Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus – HIPERDIA/MS of the Municipal Health Department in Brusque SC, bearers of three associated risk factors for CVD: Hypertension, chronic smoking habit and familiar history. This group has been submitted to laboratory tests (glucose, total cholesterol, triacylglycerol, HDL-C, LDL-C, VDL-C, urea creatinine, homocysteine, proteinuria, and partial urine exam) anthropometric indices (index of corporeal mass, abdominal circumference and relation waist/hips) have been verified, so as to identify additional risk factors. There were individuals among the group, identified with glucose intolerance, dyslipidemia, hyperhomocysteinemia and beyond recommendation values of: proteinuria, index of corporeal mass, abdominal circumference and waist hips/relation. The association of the obtained results of morbid states reported at the occasion of the registration, allowed to identify a group of individuals with real possibilities for Cardiovascular Events. The set of information obtained permits the recommendation that the individuals registered at the program HIPERDIA/MS of the Municipal Health Department in Brusque SC, should be evaluated and accompanied through laboratory and clinical tests within specific programs.

Key-words: Hypertension; Chronic Smoking Habit; Family History for CVD; Risk Factors; Cardiovascular Disease.

1 INTRODUÇÃO

As patologias cardiovasculares ainda são merecedoras de estudos no mundo científico pois, embora tenha havido um grande avanço no campo da prevenção, diagnóstico e tratamento continua alta a prevalência destas patologias no mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2003 as doenças cardiovasculares foram responsáveis por mais de 16,7 milhões de mortes no Globo, representando 29,2% do total de mortes ocorridas (WHO, 2004). Os números no Datasus/Ministério da Saúde são de 85.599 óbitos em 2002 para o Brasil e em Santa Catarina 2.868 (BRASIL, 2004).

Até a década de 50, a aterosclerose era um processo contínuo para doença coronariana (DC) e era considerada como inevitável, irreversível e degenerativa como conseqüência da idade (FUSTER; GOTTO, 2000). Os estudos epidemiológicos demonstraram que determinados fatores estão associados ao desenvolvimento precoce da aterosclerose. O estudo *Seven Countries Study*, correlacionou os níveis plasmáticos de colesterol em vários países, com incidência de DC e propôs a teoria do colesterol, formulando novas condutas, visando à modificação no estilo de vida e correção desses fatores, conhecidos como fatores de risco (FR) (ARMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000).

Os FR para doença cardiovascular (DCV) podem ser divididos em modificáveis, portanto passíveis de controle, e não modificáveis. O sexo, idade e propensão genética são fatores de risco não modificáveis ou imutáveis, pois não há como alterá-los. Porém, FR ditos modificáveis ou mutáveis como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias (níveis séricos elevados de colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triacilglicerol, níveis séricos baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), homocisteína (HCY), obesidade, *Diabetes mellitus* entre outros, podem ser controlados) (SCHOEN; COTRAN, 2000).

Estudos como de *Framingham*, demonstraram a relação dos FR com DC e que isoladamente possuíam a capacidade de induzir a DCV (WILSON; CASTELLI; KANNEL, 1987). Posteriormente estudos como o *National*

Cholesterol Education Program (NCEP II), Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (1997) e *American Diabetes Association*, comprovaram que a relação do estudo de *Framingham* e suas diretrizes eram baseadas em apenas um fator de risco. Mais recentemente, os autores do Estudo de Framingham e as várias Sociedades Europeias de Cardiologia propuseram a identificação dos possíveis fatores de risco e a intervenção de forma conjunta. A *American Heart Association's Task Force on Risk Reduction* admitiu que, desta forma, havia a possibilidade de identificar os pacientes considerados de alto risco. Atualmente, o escore de *Framingham* permite calcular o percentual de risco de determinado evento vir a acontecer (ARMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000).

Maior agressividade no tratamento clínico, a partir da identificação dos FR, poderá levar a redução na incidência de DCV (prevenção primária), podendo reduzir as síndromes coronárias recorrentes (prevenção secundária), inclusive em pacientes submetidos a intervenções invasivas (prevenção terciária) (ARMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000).

O Plano de Reorganização da atenção à Hipertensão Arterial e a *Diabetes mellitus* do Ministério da Saúde (HIPERDIA/MS) tem por objetivo cadastrar pacientes comprovadamente hipertensos e/ou diabéticos. No cadastramento, a utilização de questionário permite o conhecimento da presença de FR para DCV (história familiar prematura para DCV, *Diabetes mellitus*, tabagismo, sedentarismo, obesidade). Além da existência de complicações com o próprio indivíduo como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), outras coronariopatias, pé diabético, amputação por diabetes e doença renal. O presente estudo pretende identificar FR adicionais em pacientes com hipertensão, história familiar para DCV e tabagistas cadastrados no HIPERDIA/MS da Secretaria Municipal da Saúde do Município de Brusque/SC, com objetivo de prevenir futuros eventos de patologias relacionados a doenças cardiovasculares e renais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem por objetivo geral estudar a prevalência e multiplicidade de FR em uma amostra de hipertensos diagnosticados, além de identificar, àqueles de maior risco para eventos cardiovasculares futuros.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em decorrência dessa proposição, os objetivos específicos propostos são:

- a) selecionar, entre os pacientes cadastrados no Programa HIPERDIA/MS do Município de Brusque/SC, àqueles que apresentam no mínimo três fatores de risco associados (hipertensão, tabagismo e antecedentes familiares para DCV) para doenças cardiovasculares em sua história clínica, excetuando-se os pacientes com *Diabetes mellitus*;
- b) determinar as concentrações plasmáticas de glicose, colesterol total (CT), HDL-C, LDL-C, VLDL-C triacilgliceróis (TG), homocisteína (HCY), uréia e creatinina, dos pacientes selecionados;
- c) realizar exame de rotina de urina e determinação de proteínas urinárias dos pacientes selecionados;
- d) verificar a pressão arterial, peso, altura, medida da circunferência abdominal, medida da circunferência do quadril;
- e) calcular o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura/quadril (RCQ ou IMC);

3 JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares representam a maior causa de morte no mundo. Cerca de um terço (16,7 milhões), representando 29,3% dos óbitos mundiais são ocasionados por essas patologias. Considerando o elevado número de mortes e o impacto econômico gerado pelas mesmas, tanto pelos custos inerentes ao seu tratamento e diagnósticos, quanto pelo grande risco de óbito em indivíduos com faixa etária no auge de sua produtividade, há a necessidade de idealizar mecanismos para seu diagnóstico inicial e a eficiência de sua redução.(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

A presença de vários fatores de risco para DCV em um mesmo paciente poderá exercer efeito sinérgico ao seu desenvolvimento. Assim a presença de três fatores de risco (por exemplo: tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia), a possibilidade de ocorrência de infarto do miocárdio é sete vezes maior do que nas suas ausências (SCHOEN, N.F.;COTRAN, R.S., 2000). A maioria dos 32 milhões de ataques cardíacos e derrames (estimativas mundiais) que ocorrem anualmente são causados por um ou mais fatores de riscos cardiovasculares. A maioria destes eventos poderia ser evitada, se ações fossem realizadas com o intuito de gerenciar adequadamente estes fatores, e considerá-los de forma integrada na avaliação de um risco global para a prevalência e a gravidade das doenças cardiovasculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

A associação entre a hipertensão e hiperhomocisteínemia, por exemplo, foi mais recentemente estudada, visando principalmente, maior conhecimento de populações definidas, e assim planejar as ações integradas de saúde de forma a diminuir a morbimortalidade por doenças cardiovasculares. No *The Hordaland Homocysteine Study* (NYGARD, 1995) foram avaliados 16.176 indivíduos do sexo masculino e feminino e verificou-se a existência de associação na elevação da homocisteína (HCY) em pacientes hipertensos, fumantes, hipercolesterolêmicos, e que não praticam atividade física. Já Bree *et al.* (2003) em seus estudos de coorte na Holanda, verificaram associação positiva entre níveis sanguíneos de HCY e hipertensão apenas em pacientes idosos e com a presença concomitante de outros fatores

de riscos. Resultados similares foram obtidos em idosos argentinos por Janson *et al.* (2002) e Tsioufis *et al.* (2002) onde observaram forte associação entre hipertensão e níveis de homocisteína plasmática, assim como uma aumentada excreção de proteínas urinárias seria indício de dano renal em pacientes hipertensos com idade média de 54 anos. Para Sotney *et al.* (2000), pacientes submetidos a estresse constante são mais propensos a apresentarem hiperhomocisteinemia crônica.

O Plano de Reorganização de Atenção à Hipertensão Arterial e *Diabetes mellitus*, através do questionário utilizado para o cadastramento, permite o levantamento de informações sobre tabagismo, sedentarismo, obesidade, antecedentes familiares e próprios sobre patologias cardiovasculares. Dessa forma objetiva a melhoria na qualidade de vida desse grupo de pacientes, fornecendo dados que possam favorecer o planejamento de ações de saúde coletiva pelos vários municípios. Entretanto, informações sobre os valores plasmáticos de lipídios, homocisteína ou mesmo resultados de exames associados à função renal, entre outros, não são periodicamente verificados. A realização de análises laboratoriais abrangendo esses exames pode assim ampliar as informações já conhecidas e, conseqüentemente, além de contribuir com os objetivos do Programa, fornecer novos dados descritivos sobre esse grupo de pacientes, favorecendo ainda mais as ações integradas de Saúde Pública.

Dessa forma, o presente estudo, pretende contribuir para o Programa HIPERDIA/MS no município de Brusque, gerando maiores informações sobre os pacientes, as quais, integradas àquelas do programa, poderão propiciar uma melhor qualidade de vida do munícipe. Além disso, a pesquisa poderá fornecer novos dados descritivos sobre esse grupo da população Brusquense e, conseqüentemente, favorecer o planejamento e implantação de ações de saúde coletiva pela Secretária Municipal de Saúde. Essa proposição fundamenta-se, também, em estudo realizado em 2001 (ROSINI; MACHADO, 2001), aonde foi determinada a concentração plasmática de homocisteína em Brusquenses, e verificou-se valores médios elevados em pacientes hipertensos, comparativamente a pacientes normotensos (60 % dos pacientes hipertensos e fumantes que participaram do estudo, apresentavam concentrações de homocisteína superior a 15 $\mu\text{mol/L}$). Assim, pretende-se ampliar o

conhecimento relacionado aos níveis deste aminoácido bem como de outros analitos bioquímicos associados às patologias cardiovasculares e renais, graves complicações dos indivíduos com hipertensão arterial, tabagistas e com histórico familiar para DCV.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO E PROTOCOLO DE ESTUDO

O presente estudo foi submetido à apreciação do Conselho Municipal da Saúde de Brusque/SC para a realização da pesquisa com o Grupo de Pacientes cadastrados no Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e *Diabetes mellitus*, sendo aprovado por unanimidade em reunião realizado em 15/05/2003 (anexo A). Em seguida foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Arquidiocesano Cônsul Carlos Renaux, local em que está instalado o Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich (anexo B). E submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (anexo C).

Foram convidados a participar do presente estudo pacientes hipertensos e não diabéticos cadastrados no Programa HIPERDIA/MS (Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e *Diabetes mellitus*) da Secretária Municipal da Saúde de Brusque/SC. O esclarecimento e convite para a participação dos pacientes na pesquisa foram realizados pelos profissionais e agentes de saúde que atuam nos postos municipais de saúde. As orientações relacionadas ao protocolo de pesquisa foram repassadas a esses profissionais pelo pesquisador e Farmacêutico da Prefeitura Municipal de Brusque. Os pacientes devidamente esclarecidos, que aceitaram participar do estudo, receberam orientação oral e escrita sobre o mesmo, bem como assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e devolvido aos profissionais dos postos e encaminhado ao pesquisador. Foi realizada consulta as fichas cadastrais dos pacientes que concordaram em participar do estudo para a coleta das informações socioeconômicas, demográficas e relacionadas à presença de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Essa consulta foi realizada com garantia de total privacidade e sigilo das informações encontradas e daquelas coletadas. Dentre os pacientes que concordaram em participar da pesquisa, foram selecionados para a realização do estudo, os indivíduos que apresentaram pelo menos os seguintes fatores de risco em seus cadastros: hipertensão, tabagismo e antecedentes familiares para DCV. A

população do presente estudo foi de ambos os sexos, independente de cor ou raça, e todos participaram voluntariamente (não receberam dinheiro e ou qualquer benefício material para participarem do estudo). Considerando a população de Brusque/SC e o percentual de hipertensos cadastrados no programa HIPERDIA (BRASIL, 2003) a estimativa de pacientes nesse estudo foi de 101 participantes, em conformidade com os cálculos realizados no programa computacional EpiInfo 2002 (DEAN *et al.*, 2002).

Aos pacientes selecionados, foi solicitado o comparecimento no posto de saúde para a coleta das amostras de sangue e urina. As concentrações sangüíneas de glicose, colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triacilglicerol, homocisteína, uréia e creatinina, foram determinadas. O exame de rotina de urina (parcial de urina) e a determinação da proteína urinária (amostra isolada), foram realizados em seguida. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich, localizado no Hospital Arquidiocesano de Azambuja, no município de Brusque. Os laudos foram entregues aos profissionais responsáveis pelos postos de saúde em envelope lacrado. Esses, por sua vez, agendaram consulta médica no próprio posto para que fossem realizadas análises dos resultados e exames médicos rotineiros nos pacientes.

4.2 AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras sangüíneas foram coletadas através de punção venosa anterocubital utilizando seringa e agulha; e a urina, em frasco estéril. As amostras sangüíneas foram processadas logo após punção venosa e a urina até uma hora após a coleta. Para a coleta sangüínea foi solicitado ao paciente jejum prévio de 12 a 14 horas. Para a coleta de urina foi solicitado ao paciente higiene íntima prévia, e coleta a partir do jato médio urinário. A amostra de urina foi coletada nos postos de saúde e conservada em caixa de isopor e gelo reciclável.

4.3 METODOLOGIA ANALÍTICA

A determinação de Homocisteína foi realizada em aparelho *IMX – ABBOTT (ABBOTT Diagnostics Division, USA)*, utilizando conjunto de reativo diagnóstico específico. A metodologia de determinação foi através de Imunoensaio em Fluorescência Polarizada (FPIA), quantificando-se a totalidade de L-homocisteína humana.

As determinações de colesterol total, HDL-C, triacilglicerol, uréia e creatinina foram realizadas em aparelho *CCX – ABBOTT (ABBOTT Diagnostics Division, USA)*. A glicose em jejum foi determinada utilizando-se o conjunto reativo *Glucose – GOD FF – DiaSys (DiaSys – Diagnostic Systems International)*, com metodologia enzimática colorimétrica (glicose-oxidase). Para a determinação do colesterol foi utilizado o conjunto de reativo diagnóstico específico *A-GENT cholesterol (ABBOTT Diagnostics Division, USA)*, com metodologia enzimática-colorimétrica (colesterol-oxidase). O triacilglicerol foi determinado, utilizando o conjunto de reativo diagnóstico específico *A-GENT triglicerides (ABBOTT Diagnostics Division, USA)*, com metodologia enzimática-colorimétrica (glicerol-oxidase). A creatinina sérica foi dosada através do conjunto de reativo diagnóstico específico *A-GENT creatinine (ABBOTT Diagnostics Division, USA)*, fundamentada na reação de Jaffé (ácido pícrico em meio alcalino). A uréia foi dosada, utilizando conjunto reativo *Urea FS (DiaSys – Diagnostic Systems International)*, com metodologia enzimática *UV (urease – GLDH [glutamato dehidrogenase])*. O HDL-C foi determinado utilizando conjunto reativo *HDL-C Immuno FS (DiaSys – Diagnostics Systems International)* cuja metodologia emprega anticorpos anti-humano- β -lipoproteína para LDL-C, VLDL-C e quilomícrons mais colesterol-enzimático.

Os valores de LDL-C e VLDL-C foram obtidos a partir de cálculo pela fórmula de Friedewald – $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$ -, em conformidade com as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose. Essa fórmula poderá ser utilizada somente para indivíduos que apresentarem triacilglicerol inferior a 400 mg/dl. Sendo assim, os resultados de HDL-C, LDL-C e VLDL-C, de três pacientes foram excluídos

do presente estudo, pois os níveis séricos de triacilglicerol encontrados foram superiores a 400 mg/dl.

O exame de rotina de urina foi realizado em conformidade com o protocolo recomendado pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS/CB-36 (2002). Inicialmente foram avaliados os parâmetros físicos urinários, cor, odor, aspecto e depósito. A densidade foi realizada através do refratômetro de mão (*ATAGO, USA*). Os parâmetros químicos foram determinados utilizando fitas reativas *N-Multistix (BAYER DIAGNOSTICS, USA)*. A análise do sedimento urinário foi realizada em lâmina específica para contagem de sedimento que contém 9 círculos. O volume total dos 9 círculos corresponde a 0,1 µl. Foram contados os elementos encontrados nos 9 círculos utilizando microscópio binocular e aumento de 400x, multiplicados por 1.200 correspondendo ao final a quantidade de cada elemento por ml.

As proteínas urinárias foram quantificadas pelo conjunto reativo *Sensiprot (LABTEST, Belo Horizonte)* utilizando o vermelho de pirogalol.

O cálculo do IMC foi obtido através do peso (kg) do paciente dividido pela altura ao quadrado (m²). A medida da circunferência abdominal (medida da circunferência da cintura) foi realizada verificando a circunferência na altura da cicatriz umbilical em centímetros (cm) (*HAN et al., 1995*). Relacionando a Circ. Ab. com a circunferência do quadril, teremos a relação cintura/quadril (RCQ). A medida do quadril foi obtida verificando-se a circunferência na altura do trocânter maior do fêmur. (*SEIDELL, 1987*).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas, utilizando-se os programas computacionais *STATISTICA for Windows (STATSOFT, 1998)* e *EPINFO-2002 (DEAN et al., 2002)*.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As DCV permanecem até os dias atuais como responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Os fatores de risco considerados tradicionais tem sido alvo de constantes pesquisas e a descoberta de novos FR para DCV têm contribuído na prevenção para diagnosticar estas patologias de forma precoce (RIDKER; STAMPFER; RIFAI, 2001).

Segundo o *Framingham Heart Study* e referendado pela *American Heart Association* (AHA), os FR para DCV estão classificados em: a) Principais (tabagismo, hipertensão, elevação de colesterol total e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), *Diabetes mellitus* e idade avançada), b) Fatores Predisponentes (obesidade, obesidade abdominal, inatividade física, história familiar de DCV prematura, características étnicas e fatores psicossociais) e c) Fatores Condicionais (elevação de triacilglicerol, homocisteína (HCY) e lipoproteína (a) (Lp(a)), presença de partículas de LDL pequenas e densas, fatores protrombóticos e marcadores inflamatórios (principalmente Proteína C Reativa – (PCR)) (WILSON *et al.*, 1998; GRUNDY *et al.*, 1998; GRUNDY *et al.*, 1999a).

O consenso americano de 2002, *ADULT TREATMENT PANEL III (ATP III) – DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS*) sobre detecção, evolução e tratamento sobre níveis sanguíneos elevados de colesterol em adultos, divide os FR em Lipídicos (elevação de LDL-C, triacilglicerol e diminuição de HDL-C) e não lipídicos que estão sub-divididos em Modificáveis (hipertensão, tabagismo, Diabetes, sobrepeso/obesidade, inatividade física, dieta aterogênica) e NÃO Modificáveis (idade, sexo masculino e história familiar prematura de DCV). Classifica ainda como fatores de risco emergentes Lipídicos (triacilglicerol, lipoproteína remanescente, Lp(a), LDL pequena e densa, sub-espécies de HDL, apolipoproteínas – Apo B, Apo A-I, relação colesterol total/HDL) e fatores Emergentes NÃO Lipídicos (HCY, fatores trombogênicos/

hemostáticos, marcadores inflamatórios e intolerância a glicose de jejum (ADULTS TREATMENT PANEL III, 2002).

Sarnak *et al.* (2003) optaram por uma modificação na classificação de FR de Sarnak *et al.*, em 2000, para FR Tradicionais (idade, sexo masculino, hipertensão, elevação de LDL-C, diminuição de HDL-C, *Diabetes mellitus*, tabagismo, inatividade física, menopausa, história familiar de DCV e hipertrofia ventricular esquerda) e FR NÃO Tradicionais (albuminúria, HCY, Lp(a), lipoproteínas remanescentes, anemia, metabolismo anormal de cálcio/fósforo, desequilíbrio eletrolítico, estresse oxidativo, marcadores inflamatórios (PCR), má-nutrição, fatores trombogênicos, distúrbios do sono e alteração óxido nítrico/desequilíbrio endotelial).

5.1 IDADE

Com o decorrer dos anos, aumentam as possibilidades de ocorrência de DCV no ser humano e, segundo Lakatta e Levy, uma das justificativas é que o envelhecimento é sinônimo de doença, apesar de muitos indivíduos serem idosos e aparentemente saudáveis. Supõe-se também que poderia haver uma relação entre envelhecimento do ser humano e o aumento na variação e severidade dos FR (LAKATTA; LEVY, 2003a).

Contudo, a relação existente entre DCV e idade, ainda permanece indefinida e epidemiologistas procuram uma associação, através de pesquisas, novos modelos de doenças subclínicas com os vários FR já caracterizados, enquanto os gerontologistas atribuem as modificações na estrutura e função cardiovascular de indivíduos aparentemente sadios para definir a específica relação da idade com DCV.

No entanto, as modificações na estrutura e funções cardiovasculares e o mecanismo fisiopatológico das doenças parecem determinar a verdadeira gravidade e prognóstico das doenças cardiovasculares no idoso (LAKATTA; LEVY, 2003a).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo, falência cardíaca e a fibrilação atrial são os maiores responsáveis pela modificação na função e estrutura cardíaca com o envelhecimento (LAKATTA; LEVY, 2003b).

A definição (alteração) molecular e celular parece estar envolvida no envelhecimento arterial e cardíaco. A remodelação, associada à idade, de paredes de artérias de roedores e primatas não-humanos é semelhante ao observado em humanos e inclui a dilatação da luz, espessamento da média e íntima, enrijecimento vascular e disfunção endotelial (LAKATTA; LEVY, 2003c).

Com a progressão da idade, ocorre uma associação na elevação dos níveis séricos de colesterol e da pressão sangüínea. No entanto, no homem, a elevação do colesterol ocorre entre 45 e 50 anos, enquanto nas mulheres, entre 60 e 65 anos (JOUSILAHTI *et al.*, 1996), apesar de ambos se elevarem, esses aumentos ocorrem mais acentuadamente na mulher do que nos homens (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP REPORT ON PRIMARY PREVENTION OF HYPERTENSION, 1993). Por outro lado o aumento da pressão sangüínea com a idade em homens e mulheres é, em parte, explicada pela obesidade (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP REPORT ON PRIMARY PREVENTION OF HYPERTENSION, 1993; JOUSILAHTI, 1995).

5.2 FATORES GENÉTICOS

Inúmeros FR são condicionados geneticamente para a promoção de DCV, como *Diabetes mellitus*, hiperlipidemia, níveis plasmáticos de fibrinogênio e HCY, além de provavelmente uma variedade de genes que, interagindo, promovem alterações na parede arterial e ou suscetibilidade, determinando os prejuízos causados pelos fatores de risco (CLARKSON *et al.*, 1997).

A participação genética nas dislipidemias é conhecida em, pelo menos, 18 proteínas com envolvimento direto no metabolismo das lipoproteínas. A hipercolesterolemia familiar entre as anomalias relacionados ao metabolismo lipídico é a mais conhecida e estudada. A patologia é caracterizada por elevações sangüíneas de LDL-C e, em menor proporção, de IDL-C e VLDL-C. As alterações genéticas decorrem de diferentes mutações, envolvendo o gene

do receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), originando 5 classes distintas (GOLDSTEIN; BROWN, 2001).

5.3 ANTECEDENTES FAMILIARES PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O histórico familiar para doença arterial coronariana (DAC) confere um importante e independente FR para a patologia (SHEA *et al.*, 1984; HOPKINS *et al.*, 1988; MYERS *et al.*, 1990; GRECH *et al.*, 1992).

Khaw e Barret-Connor (1986) estudaram e acompanharam, por 9 anos, caucasianos de classe média (1.491 homens e 1.924 mulheres com idade entre 50 e 79 anos) portadores DCV. Para os homens com idade entre 50 e 64 anos e parentesco em primeiro grau com indivíduos portadores de AVC, havia um risco independente para mortalidade por doença isquêmica do coração (risco relativo de 3.3). Enquanto que, nas mulheres de 60 a 79 anos, o risco relativo era de 2.3 para morte por AVC. Indivíduos que tem parentesco em primeiro grau com portadores de DAC apresentam um aumento no risco para mortalidade por doença coronariana de 2, 5 a 7 vezes comparado aos que não possuem história familiar para DAC (CLARKSON *et al.*, 1997). Jousilahti *et al.* (1996) acompanharam, por 12 anos, 15.620 indivíduos com idade entre 30-59 anos, na Finlândia, e concluíram que a história familiar prematura para DAC é um FR independente para IAM. Colditz *et al.* (1991) verificaram que, indivíduos com qualquer grau de parentesco com portadores de IAM, apresentavam um aumento no risco para DAC quando do sexo masculino.

A propensão a danos no endotélio vascular seria uma das razões que estaria contribuindo para que o grau de parentesco com pacientes portadores de DCV seja considerado de risco. Mais propriamente a redução da atividade do óxido nítrico (NO) que, além de promover vasodilatação, exerce inibição sobre adesão e agregação plaquetária, interação dos leucócitos com as paredes dos vasos (CLARKSON *et al.*, 1997) e proliferação das células musculares lisas (CLARKSON *et al.*, 1997; SCHÄCHINGER *et al.*, 1999). Outra hipótese está relacionada à aterosclerose sub-clínica mais prevalente na carótida de indivíduos com história familiar de DAC (WANG *et al.*, 2003).

Friedlander *et al.* (1998) relataram que pacientes com grau de parentesco, com portadores de IAM ou parada cardíaca primária, possuíam maior risco para episódios de parada cardíaca primária e poderia estar relacionado com fatores genéticos e/ou ambientais.

Um estudo, acompanhando 14.371 indivíduos de meia idade (homens e mulheres) com grau de parentesco a pacientes que haviam tido DCV (AVC ou DAC) antes de 60 anos, revelou que, após ajustados para vários FR (idade, tabagismo, pressão sangüínea, colesterol, diabetes), a associação com AVC era de 1,89 para homens e 1,80 para mulheres. A associação de indivíduos com AVC e risco para AVC em seus parentes era expressivo em sujeitos com idade entre 25 e 49 anos comparada a idosos (JOUSILAHTI *et al.*, 1997).

O grau de parentesco paterno e materno parece conferir diferentes condições de risco para DCV. Em estudo realizado com 22.071 homens do *Physicians' Health Study* e 39.876 mulheres do *Women's Health Study* os autores constataram que os indivíduos com história paterna de IAM possuíam um importante e independente FR para DCV entre ambos os sexos. No entanto, a história materna de IAM seguia uma diferente distribuição em relação a idade, já que as DCV em mulheres ocorrem predominantemente após a menopausa e em pessoas de idade mais avançada (SESSO *et al.*, 2001).

O estudo *GISSI-EFRIIM (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-Edpidemiologia dei Fattori di Rischio dell'Infarto Miocardico)* mostrou que a história prematura de IAM é um FR independente para IAM, estando o número de vezes e a idade em que foram acometidos, influenciando na intensidade da associação. O risco parece ser maior em mulheres do que em homens e especialmente elevado se uma irmã é acometida (YOUNGER, 2000).

5.4 HIPERTENSÃO

A hipertensão é uma enfermidade crônica, de etiologia multifatorial, geralmente assintomática, na qual há comprometimento no equilíbrio dos mecanismos vasodilatadores. Tal desequilíbrio acarreta aumento da tensão sangüínea nos vasos e pode, comprometendo a irrigação tecidual, provocar

danos aos órgãos por eles irrigados. Os órgãos mais atingidos são geralmente, o cérebro, o coração e os rins (BRASIL, 2001; BROWN, 1997; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2004; PALMER, 2003).

Um indivíduo é considerado hipertenso quando sua pressão sistólica estiver igual ou superior a 140 mmHg e sua pressão diastólica igual ou superior a 90 mmHg e a recomendação na rotina para seu diagnóstico consiste em verificar pelo menos duas vezes a pressão arterial (PA) em momentos e circunstâncias diferentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2004). A hipertensão é classificada de acordo com sua etiologia em Hipertensão Primária ou Essencial (cerca de 95% dos casos) e Hipertensão Secundária (5%). A hipertensão essencial raramente está associada a uma única causa ou doença definida, representando o resultado da interação de múltiplos fatores tais como genéticos, ambientais, nutricionais e metabólitos. A secundária pode advir, secundariamente, a patologias renais, endócrinas ou mesmo iatrogências (BRASIL, 2001; BROWM, 1997; MAGNUM; KRAENOW; NARDUCCI, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2004; PALMER 2003).

A disfunção endotelial contribui na fisiopatologia da hipertensão essencial e estudos sugerem que o aumento do *stress* oxidativo, representa um papel importante para a disfunção endotelial (RAJAGOPALAN *et al.*, 1996; TADDEI *et al.*, 1998). MINUZ *et al.* (2004) verificaram em pacientes hipertensos e com lesão vascular avançada, um aumento no *stress* oxidativo e uma persistente ativação plaquetária.

Estudos em animais apontam que o chumbo exerce influência sobre a PA através do sistema renina-angiotensina (VANDER *et al.*, 1988). Em mulheres, no período de transição da menopausa, ocasião em que pode ocorrer um aumento de chumbo na circulação, em decorrência da desmineralização óssea, foi verificado que a pressão arterial estava mais elevada em mulheres após a menopausa quando comparado aos níveis verificados em mulheres em idade fértil (NASH *et al.*, 2003).

A insuficiência cardíaca tende a aumentar com a idade. E, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão, a sobrevivência em 5 anos é de 24% em homens e 31% em mulheres (BONAW *et al.*, 2002). No estudo de *Framingham*, 5.143 indivíduos foram acompanhados por 20,1 anos.

Nesse período, surgiram 392 casos novos de insuficiência cardíaca e 91% desses apresentavam hipertensão antes da insuficiência cardíaca (LEVY *et al.*, 1996).

5.5 DISLIPIDEMIAS

Através de estudos experimentais, bem como epidemiológicos, ensaios clínicos e metanálises foi possível estabelecer de forma inequívoca a associação entre dislipidemias e aumento de risco de morte (ADULT TREATMENT PANEL III, 2001). As alterações do perfil lipídico na corrente sanguínea e DAC estão estreitamente relacionados, destacando-se a hipercolesterolemia cuja evidência tem sido constada através de estudos anatomopatológicos, clínicos e de intervenção terapêutica (FORTI; DIAMENT, 1996). As evidências apontam para a contribuição substancial da hipercolesterolemia no desenvolvimento e expressão da aterosclerose coronária (XAVIER, 2002).

Os lípidos (lipídios) são biomoléculas insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos. Quimicamente são compostos que, hidrolisados, liberam ácidos graxos ou álcoois complexos que poderão formar ésteres com ácidos graxos. Por serem insolúveis em água, os lípidos (triacilglicerol, fosfolípidos e colesterol livre e esterificado) ligam-se a proteínas (apolipoproteínas) formando macromoléculas, as lipoproteínas. Esta macromolécula confere aos lipídios a condição de solubilidade na corrente sanguínea. As diferentes combinações dos lípidos com proteínas nas lipoproteínas, resultam em composições químicas diferenciadas. Os principais lípidos de interesse clínico são: colesterol, triacilglicerol, além de fosfolípidos e ácidos graxos, enquanto as apolipoproteínas (Apo) são: Apo A, Apo B, Apo C, Apo E e Apo(a) (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

5.5.1 Colesterol

É um álcool monoidricoinsaturado com 27 carbonos e derivado do ciclo pentanoperidrofenantreno, principal esteróide humano e encontrado em

todas as células. Na circulação sangüínea, apresenta-se na forma livre (compondo a estrutura das membranas celulares e na superfície das lipoproteínas) e esterificado (armazenado no interior das células ou no interior das lipoproteínas). Sua origem pode ser exógena, proveniente de alimentos de origem animal, ou endógeno sintetizado a partir da acetil CoA, cuja etapa limitante, na síntese, é a conversão de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A em mevalonato, catalisado pela enzima hidroximetilglutaril CoA redutase (HMGCoA redutase). O colesterol, no organismo humano, além de participar na estrutura da membrana celular serve como precursor para síntese de hormônios esteróides, vitamina D e ácidos biliares (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

A participação da hipercolesterolemia no desenvolvimento da aterosclerose, entre homens e mulheres, tem sido comprovada por vários estudos (FORTI; DIAMENT, 1996). O estudo *MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group)* realizado com 69.205 homens com idade entre 35 e 39 anos, revelou que indivíduos com níveis sangüíneos de colesterol ≥ 240 mg/dl apresentavam risco para mortalidade para DAC 2,15 - 3,63 vezes maior comparado aos que possuíam níveis < 200 mg/dl (STAMLER; DAVIGLUS; GARSIDE, 2000). No estudo *Framingham*, em pacientes com colesterol total ≥ 200 mg/dl, o risco de eventos coronarianos era de 27% em homens e 34% em mulheres (WILSON *et al.*, 1998). Os autores do estudo *ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)* com participação de 10.305 pacientes com colesterol total ≤ 200 mg/dl, sem uso de estatina ou fribrato e com, pelo menos, mais três fatores de risco para DCV (Hipertrofia ventricular esquerda, tabagista, ser homem, idade > 55 anos, presença de microalbuminúria, AVC prévio, entre outros) concluíram que na redução lipídica por medicamento (atorvastatina) houve uma diminuição de 36% de IAM não-fatal e DAC fatal, 27% de redução de AVCs fatais e não-fatais e 29% de redução dos eventos coronarianos totais (SEVER *et al.*, 2003). O estudo *WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study Group)*, prospectivo e randomizado de prevenção primária, utilizou medicamento (pravastatina) em 6.595 homens com colesterol médio de 272 mg/dl. Os mesmos foram acompanhados por 4,9 anos, e a diminuição de 20%

no colesterol total e 26% na LDL-C representou uma redução de 31% de IAM não-fatal e morte por DAC (SHEPHERD; COBBE; FORD, 1995).

5.5.2 Triacilglicerol

São lípidos neutros (não iônicos), apolares, formados por três ácidos graxos esterificados a um álcool com três carbonos. A origem pode ser exógena, através da alimentação, ou endógena a partir da esterificação do glicerol com três moléculas de ácidos graxos, cuja síntese se dá, principalmente, nas células da mucosa intestinal, tecido hepático ou adiposo. Desempenha papel essencial como energético para uso imediato ou posterior armazenamento (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

O nível plasmático elevado de triacilglicerol, representando FR isolado para DCV, tem gerado controvérsia. Alguns autores reconhecem como fator de risco isolado (STAMPFER *et al.*, 1996; JEPPESEN *et al.*, 1998) enquanto outros associam a outros fatores principalmente com HDL diminuído (MENOTTI; SCANGA; MORISI, 1994; STAMPFER *et al.*, 1996; HAIM *et al.*, 1999). A hipertriacilglicerolemia estava associada com doença arterial coronariana, mas quando ajustado para HDL-C e glicemia de jejum eliminava, a relação independente (GRUNDY *et al.*, 1998). Nos estudos de Jeppesen *et al.* (1997) e Ganziano *et al.* (1997), uma alta correlação entre triacilglicerol e HDL-C era um forte preditor de morbimortalidade. Em estudos realizados pelo *Honolulu Heart Program* e no *Helsinki Heart Study*, concluiu-se que os triacilgliceróis estavam associados à elevada morbidade concomitante à diminuição de HDL-C (ASSMANN; SCHULTE, 1988; BURCHFIEL *et al.*, 1995).

A hipertrigliceridemia poderá se constituir em importante FR para eventos coronarianos fatais, segundo estudo *PROCAM (The Munster Heart Study)* que acompanhou, por 8 anos, 4.849 homens, com idade entre 40 e 64 anos (ASSMANN *et al.*, 1997).

5.5.3 Lipoproteínas

São macromoléculas formadas por lipídios e proteínas que permeiam a molécula lipídica e conferem solubilidade ao complexo. Portanto a função das lipoproteínas é de transportar os lipídios, de origem exógena ou endógena, aos tecidos. As lipoproteínas de interesse médico são: quilomicrons (QM), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína (a) pequena (Lp(a)) (RIFAI, N.; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

5.5.3.1 Quilomicrons (QM)

Partícula grande, produzida no intestino, composta essencialmente por triacilglicerol (90% e de origem exógeno), pequena quantidade de colesterol e fosfolípidos. As proteínas presentes na molécula, também em pequena quantidade, são: Apo A, B-48, C-I, C-II e C-III. Sua principal característica, laboratorialmente, é a de flutuar no plasma, conferindo aspecto leitoso, quando presente em grandes concentrações. Esta propriedade está relacionada com a alta proporção de lipídios/proteínas (99/1) e, desta forma, menos densa que a água (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

5.5.3.2 Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)

Partícula menor que o QM, com grande concentração de triacilglicerol (50%) e principalmente de origem hepática. A fração protéica é constituída por: Apo B-100, C-I, C-II, C-III e E. A alta proporção lipídios/proteínas (90/10), da mesma forma que os QM, confere turvação ao plasma, quando presente em altas concentrações (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

Estudo realizado *in vitro* associou a VLDL ao processo de fibrinólise endovenoso através de seus receptores. Esses receptores, quando ativados, estariam mediando a síntese e secreção do inibidor do ativador do

plasminogênio (PAI-1) em células endoteliais e do fígado, células estas que expressam tais receptores (NILSSON *et al.*, 1999).

5.5.3.3 Lipoproteína de densidade intermediária (IDL)

Molécula com teor lipídico intermediário entre VLDL e LDL, é formada por triacilglicerol endógeno e éster de colesterol, Apo B-100 e E (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

O aumento dessa lipoproteína na corrente sanguínea tem sido associado ao aumento da incidência ou recorrência de DAC. A elevação da IDL-C estaria relacionada com aterosclerose precoce em pacientes com dislipidemia tipo III, *Diabetes mellitus* tipo 2, doença renal crônica e hiperlipidemia familiar combinada (JIALAL *et al.*, 2002).

5.5.3.4 Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Representam cerca de 50% das lipoproteínas presentes no plasma. É uma partícula pequena e mesmo em concentrações elevadas no plasma não confere turbidez. Essa lipoproteína é formada principalmente por colesterol esterificado (50% da partícula) e 25% de proteínas (Apo B-100), sendo que cada partícula de LDL contém uma de Apo B-100. A LDL apresenta subfrações que diferem na relação colesterol/Apo B (menor em relação a partícula maior) (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002). Exerce papel fundamental no transporte de colesterol esterificado para os tecidos onde, através de receptores específicos para Apo B-100, encontrados em regiões da membrana celular (cavidades revestidas ou *coated pits*), são internalizadas. Na célula, o colesterol é liberado da molécula aumentando a atividade da acil colesterol-acil transferase (Acat) para esterificação deste colesterol. A liberação do colesterol no interior da célula faz com que haja uma diminuição na atividade da HMGCoA redutase, além de diminuir a síntese de receptores celulares para LDL, impedindo que novas partículas sejam internalizadas (BROWN; GOLDSTEIN, 1984).

Os níveis séricos elevados de LDL estão associados com um maior risco para DCV (BERLINER; HEINECKE, 1996). O primeiro grande estudo,

estabelecendo a relação entre a diminuição de eventos coronarianos e mortes por todas as causas com a redução dos níveis sanguíneos de LDL, foi o *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S). Esse estudo envolveu 4.444 pacientes portadores de DAC com média de LDL-C de 188 mg/dl e foram acompanhados por 5,3 anos com tratamento hipolipemiante (simvastatina). Houve uma diminuição de 38% na concentração sérica de LDL com uma redução de morte por todas as causas em 30% e outros eventos coronarianos em 34% (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY, 1994).

Os mecanismos pelos quais haveria o envolvimento da LDL-C com o risco para desenvolvimento de doença cardiovascular parecem estar relacionados a sua oxidação e na presença de sua subfração pequena e densa (CARMENA; DURIEZ; FRUCHART, 2004). Elevados níveis séricos de LDL-C oxidada foram verificados em pacientes com DAC (TOSHIMA *et al.*, 2000). Holvoet *et al.* (2001) verificaram que a LDL oxidada pode ser um importante marcador para DAC e fator de risco para DCV. Em pacientes com risco para doença coronariana, porém sem terem tido o evento, a concentração plasmática de LDL oxidada se encontrava mais elevada comparativamente aos que haviam tido o evento. Segundo o autor, os pacientes com doença coronariana diagnosticada estavam sendo tratados com estatinas e, desta forma, os níveis de LDL-C e LDL oxidada se encontravam diminuídos (HOLVOET *et al.*, 2003).

Estudos epidemiológicos demonstraram que a molécula de LDL-C pequena e densa está associada a aumento de risco para DAC (AUSTIN *et al.*, 1988; LAMARCHE *et al.*, 1997) e a maior facilidade de oxidação seria o provável mecanismo (CHAIT *et al.*, 1993), promovendo assim disfunção endotelial (VAKKILAINEN *et al.*, 2000).

5.5.3.5 Lipoproteína de alta densidade (HDL)

A HDL é constituída de 50% de proteínas (Apo A-I e A-II), 20% de colesterol (principalmente esterificado), 30% de fosfolípidos e pequena quantidade de triacilglicerol. Apresenta duas subfrações principais HDL2 e HDL3 que diferem na composição química e tamanho (RIFAI, N.; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002). Além de estar

envolvida com transporte do colesterol dos tecidos para o fígado, tem ação inibitória sobre a oxidação das LDL-C provavelmente através das paraoxonases (MAGALHÃES; CHAGAS; LUZ, 2002). À HDL-C é atribuída propriedade antiinflamatória, intervindo na regulação das moléculas de aderência intercelular (ICAM-1), moléculas de aderência de células vasculares (VCAM-1) e da E-selectina (COCKERILL *et al.*, 1995; ASHBY *et al.*, 1998). Também a HDL pode promover a ativação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) com produção de óxido nítrico (NO) (YUHANNA *et al.*, 200), além de efeitos antiplaquetários e anticoagulantes (GRIFFIN *et al.*, 1999; GRIFFIN; FERNANDEZ; DEGUCHI, 2001, p. 386; MAGALHÃES *et al.*, 2002).

Estudos demonstraram a relação de baixos níveis séricos de HDL-C e DAC. As diretrizes americanas sobre detecção, evolução e tratamento para altas concentrações sanguíneas de colesterol em adultos (ATP III) recomendam que, após atingir a meta estabelecida para LDL deva-se buscar a elevação do HDL para níveis $>40\text{mg/dl}$ e do colesterol não HDL-C (Colesterol não HDL = Colesterol total – Colesterol HDL) para concentrações $\leq 30\text{ mg/dl}$ acima do alvo estabelecido para LDL (ADULTS TREATMENT PANEL III – ATP III).

Pacientes portadores de DAC, cujo colesterol total e LDL-C não se encontrava acima dos valores preconizados, porém com HDL-C baixo, foram acompanhados no estudo *VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group)*. Nesse estudo foram avaliados 2.531 homens com HDL-C $\leq 40\text{ mg/dl}$ LDL-C $\leq 140\text{ mg/dl}$ e tratados com genfibrozila. Após 12 meses de tratamento, os autores verificaram que houve uma elevação média de 6% no HDL-C, redução de 31% nos níveis de triacilglicerol e 4% de colesterol total. Observaram ainda uma redução de 22% de eventos primários para DAC e 24% para AVC quando incluído como evento primário e comparado ao grupo placebo (RUBINS *et al.*, 1999; ROBINS; COLINS; RUBINS, 1999).

5.5.3.6 Lipoproteína (a) pequena (Lp(a))

O conteúdo lipídico é semelhante ao da LDL-C (colesterol esterificado) e a fração protéica é constituída pela Apo(a) ligada a Apo B-100 por pontes de dissulfeto (UTERMANN, 1989; LAWN, 1992). A semelhança da Apo (a) com o plasminogênio, em cerca de 80% dos aminoácidos que a compõem, permite que esta proteína venha competir com os sítios de ligação do plasminogênio, contribuindo para a trombogênese e conseqüentemente aterogênese (LAWN, 1992). A síntese de Lp(a) ocorre principalmente no fígado e o seu metabolismo não está completamente elucidado. As elevações na concentração plasmática parecem estar mais relacionadas à síntese do que seu catabolismo (BROWN; *et al.*, 1991).

Os estudos de *Framingham* e *4S*, entre outros, associam eventos coronarianos em ambos os sexos com níveis elevados de Lp(a) (BOSTOM *et al.*, 1994; BOSTOM *et al.*, 1996; BERG *et al.*, 1997). A participação da Lp(a) como FR na aterosclerose é controvertida. Alguns estudos relacionaram níveis elevados de Lp(a) na corrente sangüínea com infarto do miocárdio, AVC, doença vascular periférica (SANTOS; MARANHÃO, 2000). No entanto, se a presença de níveis elevados de Lp(a) não representa um FR isolado para DCV, sua participação como potencializador de outros FR não é contestada, principalmente com lipídios (SANTOS; MARANHÃO, 2000). Cantin *et al.* (1998) verificaram que níveis pouco alterados do colesterol total, LDL-C e Apo B, eram potencializados pela Lp(a). O mesmo efeito foi observado em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar sobre a LDL-C (SEED *et al.*, 1990; MAHER *et al.*, 1991).

A Lp(a) poderá ainda, ligar-se a várias proteínas da matriz subendotelial de vasos lesados, além de possuir propriedades semelhantes às do fator de crescimento em componentes celulares da parede celular. Sua forma oxidada estimula a formação de espécies reativas de oxigênio, induz a apoptose em culturas de células endoteliais, aumenta a produção de IL-8, reduz a produção de NO prejudicando a vasodilatação (SPOSITO; VACANTI; 2004)

5.5.4 Apolipoproteínas (Apo)

Constituem a parte protéica das lipoproteínas e desempenham papel fundamental na ligação com receptores específicos além da ativação ou inibição de determinadas enzimas, envolvidas no metabolismo dos lipídios (RIFAI; BACHORIK; ALBERS, 1999; NELSON; COX, 2002).

5.6 ATEROSCLEROSE

No processo de formação da aterosclerose, ocorre uma agressão inicial ao endotélio que poderá ser mediada por vários agentes como endotoxinas, hipóxia, produtos derivados da fumaça do cigarro, toxinas endoteliais (HCY) e até agentes infecciosos (vírus e bactérias). A disfunção e ativação endotelial são observados em estágio seguinte, manifestado por um aumento na permeabilidade do endotélio, maior adesão de leucócitos e alterações na expressão de vários produtos gênicos endoteliais como a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula de adesão de células vasculares (VCAM-1), permitindo a ligação com monócitos e linfócitos da corrente sanguínea (SCHOEN; COTRAN, 2000). A diferenciação de monócitos em macrófagos e a maior expressão de receptores para LDL oxidada determinam o acúmulo de colesterol no interior dos macrófagos, formando as células espumosas. O aumento de macrófagos e linfócitos na íntima vascular promove a secreção de citocinas e fatores de crescimento com conseqüente migração de células musculares lisas da camada média para a íntima. Por último, mediadores inflamatórios produzem enzimas degradando a matriz, tornando a lesão vulnerável podendo haver ruptura e trombose (LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002; AMBROSE *et al.*, 1988).

Na fisiopatologia da aterosclerose, o processo inflamatório desempenha papel fundamental, mediando todas as etapas da doença, do seu início às complicações, como a rotura e trombose da placa (ROSS, 1999; LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002). Esses achados estabeleceram uma conexão importante entre os FR e a inflamação no processo de aterosclerose (LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002).

Alguns FR clássicos parecem estar estreitamente relacionados com o processo inflamatório na aterosclerose. Na *Diabetes mellitus*, os produtos finais de glicação de proteínas, interagindo com receptores endoteliais, aumentam a produção de citocinas inflamatórias (BAYNES; THORPE, 1999). Na hipertensão arterial, a angiotensina II aumenta a produção de interleucina 6 (IL-6), da proteína quimiotática para monócitos (MCP-1) ou da molécula de adesão das células vascular (VCAM-1) nas células endoteliais (KRANZHOFER *et al.*, 1999; TUMMALA *et al.*, 1999). A obesidade participa no processo inflamatório, determinando o aumento de IL-6, fator de necrose tumoral (TNF- γ) e de citocinas pró-inflamatórias que estimulam os vasos para maior expressão de moléculas de adesão. O fígado é estimulado pela obesidade produzindo proteína C reativa (PCR), substância amilóide A e fibrinogênio (YUDKIN *et al.*, 1999).

O óxido nítrico está envolvido no processo inicial da aterosclerose. A diminuição em sua produção ou atividade faz com que haja uma diminuição da vasodilatação, aumento da oxidação de LDL, contribuindo para disfunção endotelial e conseqüente início do processo aterosclerótico (DAVIGNON; GANZ, 2004).

O avanço nas pesquisas revelou a aterogenicidade de lípidos e lipoproteínas de diferentes LDL, como a presença de LDL pequena e densa e partículas oxidadas de LDL. Lipoproteínas que contém Apo B como a própria LDL, VLDL, IDL, tendem a promover a aterosclerose, no entanto diferem entre si no teor de triacilglicerol presente. Os níveis elevados de TG aumentam o risco de eventos coronarianos agudos além da Lp(a) sendo reconhecida como fator de risco independente para DCV em homens e mulheres (CARMENA; DURIEX; FRUCHART, 2004).

O risco de doença cardiovascular em pacientes portadores de LDL pequena e densa é três vezes maior comparado aos que não há possuem. A presença de LDL pequena e densa normalmente é acompanhada de elevados níveis sanguíneos de TG, diminuição de HDL-C, obesidade abdominal e resistência a insulina. A presença destas e outras alterações metabólicas aumenta a suscetibilidade para a trombose (CARMENA; DURIEX; FRUCHART, 2004).

A LDL-C oxidada poderá ser utilizada para avaliar o desenvolvimento de aterosclerose. A presença de LDL-C oxidada na circulação sanguínea é uma somatória aos fatores de risco conhecidos como idade, sexo, diminuição de HDL-C, *Diabetes mellitus*, hipertensão e tabagismo e um identificador de indivíduos a uma suposta doença cardiovascular (TOSHIMA *et al.*, 2000; HOLVOET *et al.*, 2001).

O estudo prospectivo *Quebec Cardiovascular Study*, demonstrou a importância de quantificar-se Apo B como estimativa para risco coronariano (LAMARCHE *et al.*, 1996). Assim como o estudo *AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk)* que demonstrou, depois de ajustado para idade, serem os níveis elevados de Apo B e a relação Apo B/Apo A-I, forte e positivamente relacionados com aumento de risco para IAM em homens e mulheres (WALLDIUS *et al.*, 2001).

A participação de TG como fator aterogênico parece estar relacionado com a sua presença em lipoproteínas remanescentes ricas em triacilgliceróis e o tamanho da partícula é o fator determinante. Os QM e grandes VLDL não interagem com a parede dos vasos e o endotélio impediria sua passagem para a camada íntima. No entanto, pequenas VLDL e IDL poderão chegar a íntima sugerindo serem estas lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, aterogênicas (HAVEL, 1990; KRAUSS, 1998).

Estes achados sobre o papel destes lípidos na iniciação e progressão da aterosclerose, aliado aos conhecimentos já existentes, definem a decisão e forma de tratamento no paciente dislipêmico (CARMENA; DURIEX; FRUCHART, 2004).

5.7 HOMOCISTEÍNA

A homocisteína (ácido 2-amino-4-mercaptoputanóico) é um aminoácido sulfurado e considerado um FR independente para o desenvolvimento de DCV, quando sua concentração plasmática estiver elevada (MUDD *et al.*, 2000; MASSY, 2000; ALÉMAN; TOVAR; TORRES, 2001; DURAND *et al.*, 2001; MEDINA; URDIALES; AMORES-SÁNCHEZ, 2001; FORD *et al.*, 2002; JARA-PRADO; SANTAMARIA-delANGEL, 2002; STANGER *et al.*, 2002; TSIOUFIS *et al.*, 2002; BREE *et al.*, 2003). A síntese

metabólica da homocisteína (HCY) ocorre intracelularmente, através de uma demetilação da metionina. Inicialmente, a metionina é ativada através de adenosina trifosfato (ATP) por ação da enzima metionina adenosil transferase (MAT), formando S-adenosil metionina (SAM). Em seguida ocorre a demetilização da SAM com formação de S-adenosil homocisteína, a qual é hidrolizada pela ação da enzima S-adenosil homocisteína hidrolase resultando em HCY (CABEZAS; RODRÍGUEZ, 1999; DURAND *et al.*, 2001; MEDINA; URDIALES; AMORES-SÁNCHEZ, 2001; JARA-PRADO; SANTAMARIA-delANGEL, 2002).

Em seguida a HCY poderá ser remetilada, seguir o caminho da transulfuração (biossíntese de cisteína a partir da metionina) ou formar homocisteína tiolactona. Na remetilação o radical metil poderá ser cedido do N⁵,N¹⁰-metilenotetrahidrofolato (MTHF) através de reação de redução catalisada pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) a partir do ácido fólico tendo a vitamina B12 como co-fator. No fígado, a remetilação ocorre através da betaína-homocisteína metil transferase (BHMT) na presença de colina derivada da betaína. Na transulfuração a formação de cisteína, em duas etapas de reação, é catalisada pela cistationina beta sintase, inicialmente, e gama cistationina, tendo a vitamina B6 como co-fator (ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001; DURAND *et al.*, 2001). A formação de HCY tiolactona ocorre durante a biossíntese de proteínas, quando a conversão (através de metilação do aminoácido) do RNA de transferência, contendo HCY (homocisteína-tRNA) para RNA de transferência, contendo metionina-tRNA, não ocorre adequadamente. Esta deficiência tem sido verificada em algumas células neoplásicas com defeito no metabolismo da metionina (FERGUSON *et al.*, 1998; MEDINA; URDIALES; AMORES-SÁNCHEZ, 2001). A formação de HCY tiolactona não ocorre em decorrência da ativação incorreta da HCY, mas devido à inadequada metilação de homocisteína-tRNA para metionina-tRNA (MEDINA; URDIALES; AMORES-SÁNCHEZ, 2001).

No plasma, a HCY é transportada pela albumina (70% a 80%), oxidada (20 a 30%), ligada por pontes de dissulfeto à cisteína ou com a própria HCY, formando a homocistina e na forma reduzida (livre) entre 2% a 5% (ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001; DURAND *et al.*, 2001).

As causas de hiperhomocisteinemia podem ser de origem genética, por deficiências nutricionais ou mesmo outras situações fisiopatológicas como enfermidade renal crônica, hipotireoidismo, anemia perniciosa, neoplasias, hábitos tóxicos (tabagismo, café, alcoolismo), transplante cardíaco, entre outros (CABEZAS; RODRÍGUEZ, 1999; DURAND *et al.*, 2001; ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001).

A agressão vascular, associada à hiperhomocisteinemia, está relacionada a vários mecanismos como o aumento da oxidação de LDL (D'ANGELO; SELHUB, 1997; FERGUSON *et al.*, 1998; ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001), aumento da tromboxano B₂, aumento da adesividade plaquetária (D'ANGELO; SELHUB, 1997), ativação de fatores de coagulação (Fator V, VIII e XII) (D'ANGELO; SELHUB, 1997; FALCON, 1998; FERGUSON *et al.*; 1998; ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001), promoção e proliferação de células do músculo liso (D'ANGELO; SELHUB, 1997; FERGUSON *et al.*; 1998 ALEMÁN; TOVAR; TORRES, 2001). Vários estudos propõem a disfunção endotelial como o principal mecanismo de alterações vasculares promovidos pela hiperhomocisteinemia. A redução da bioviabilidade do óxido nítrico (NO), derivado do endotélio é uma das hipóteses, na qual as concentrações elevadas de HCY reagiriam com o NO, formando S-nitroso-homocisteína, molécula com propriedades semelhantes ao NO, porém, tendo em vista a exposição constante a concentrações anormais de HCY, haveria uma redução na eficácia deste composto em neutralizar a toxicidade mediada pelo aminoácido sobre o endotélio (BREE *et al.*, 2002). Numa segunda hipótese, a produção de espécies reativas de oxigênio pela HCY neutralizaria o NO (BREE *et al.*, 2002; FARACI, 2003). A reação de superóxido com o NO também pode ser observada na presença de Hiperhomocisteinemia, produzindo peroxinitrito (ONOO⁻), um potente oxidante (FARACI, 2003). A bioviabilidade do NO, na presença de hiperhomocisteinemia, poderá resultar na formação de dimetilarginina assimétrica (ADMA), inibidor endovenoso de óxido nítrico sintetase (eNOS), enzima responsável pela produção de NO (BREE *et al.*, 2002).

A HCY pode ser um preditor de AVC isquêmico. Tanne *et al.* (2003) observaram que, em pacientes que apresentavam doença coronariana prévia, a concentração de HCY estava associada com AVC isquêmico, independente

dos FR tradicionais ou marcadores inflamatórios. Da mesma forma, em 11.846 japoneses, com risco para doença cardiovascular, 150 apresentaram derrame cerebral. A relação entre alta concentração de HCY ($\geq 11,0 \mu\text{mol/L}$), após ajustado para IMC, tabagismo, alcoolismo, hipertensão, colesterol total e outros FR para DCV, era de 2.99 para AVC total e 3.89 para AVC isquêmico, comparado à baixa concentração ($< 7,0 \mu\text{mol/L}$) o (ISO *et al.*, 2004).

5.8 TABAGISMO

Para os indivíduos com hábito de fumar, o tabagismo é o principal fator de risco independente para DCV, doença pulmonar obstrutiva crônica e neoplasias, porém FR evitável e modificável (NOVAZZI; RELVAS, 2000). A utilização de qualquer quantidade de cigarros nos últimos trinta dias, é considerada como FR e o tabagismo aumenta a mortalidade cardiovascular em 18% para os homens e 31% para as mulheres, para cada dez cigarros fumados por dia (LERNER; KANNEL, 1986; SELTZER, 1989). O efeito tóxico do fumo, no indivíduo fumante, é resultante de 4.720 substâncias identificadas na fumaça do tabaco (NOVAZZI; RELVAS, 2000).

A nicotina, substância hidrossolúvel, isolada da fumaça do tabaco, ao atingir o cérebro promove a liberação de dopamina, que ativa o sistema dopaminérgico mesolímbico, responsável pelo mecanismo fisiológico do prazer e, conseqüentemente, dependência à droga (NISSEL; NOMIKOS; SVENSSON, 1995). Entre os efeitos agudos da nicotina, há o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca decorrente do estímulo do sistema simpatoadrenal (BENOWITZ; GOURLAY, 1997), além de diminuir a disponibilidade de óxido nítrico do endotélio arterial (CELERMAJER *et al.*, 1993; MOTOYAMA *et al.*, 1997). Como efeitos crônicos, ocorre o aumento na formação de tromboxano A₂ (substância vasoconstrictora e pró-agregante plaquetária) (TANUS-SANTOS *et al.*, 2000; BENOWITZ *et al.*, 1993); em relação aos lipídios poderá haver diminuição de HDL-C e aumento de VLDL-C e triacilglicerol, além de promover modificação oxidativa sobre LDL-C e aumento do fibrinogênio (MEADE; IMESON; STIRLING, 1987; MJOS, 1988).

O monóxido de carbono possui uma afinidade pela hemoglobina em 250 vezes superior ao oxigênio com formação de carboxi-hemoglobina e intoxicação tecidual. Aldeídos (acroleína, acetaldeído), ácidos orgânicos (cianídrico) e amônia lisam as células das vias respiratórias, diminuindo a capacidade pulmonar (HUGHES, *et al*, 1999).

Vários gases encontrados na fumaça do cigarro diminuem os níveis séricos de glutathione e aumento de radicais livres responsáveis pela peroxidação lipídica (MORROW *et al.*, 1995), disfunção endotelial e, no pulmão, inativam a alfa-1-antitripsina, ocasionando efisema pulmonar.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, nitrosaminas alteram a estrutura do DNA celular, sendo responsáveis pela atividade oncogênica (NOVAZZI; RELVAS, 2000).

Newby *et al.* (2001) verificaram que a capacidade fibrinolítica no coração fica comprometida pela associação do hábito de fumar com a placa ateromatosa coronariana. Além da diminuição na fibrinólise endovenosa, foram verificadas também disfunção endotelial e aterotrombose na circulação coronariana e desta forma, estaria justificada a eficácia da terapia trombolítica no infarto do miocárdio em fumantes.

The Copenhagen City Heart Study acompanhou 12.149 indivíduos, durante 22 anos, e verificaram que uma pequena quantidade por dia de fumo (3-5g), acarretava um aumento significativo de risco para desenvolvimento de IAM. E o mesmo estudo verificou que o risco relativo associado ao tabagismo (mesmo em pequena escala) era significativamente mais alto em mulheres quando comparado aos homens (PRESCOTT *et al.*, 2002).

Em pacientes que apresentaram IAM e eram fumantes, existia uma redução no risco de um infarto subsequente para os que deixaram de fumar, no entanto, parecia não haver benefício algum entre os fumantes que diminuíram a quantidade diária e àqueles que não reduziram (GODTFREDSSEN *et al.*, 2003).

5.9 OBESIDADE

A obesidade pode ser definida como sendo uma condição crônica, caracterizada por um excesso de gordura no corpo, resultante de uma

desordem da regulação do apetite e do metabolismo energético. Está relacionada com adipócitos que, em contato com o centro hipotalâmico, controlam o apetite e o consumo de energia através da secreção de um hormônio polipeptídico, a leptina (KANE; KUMAR, 2000).

Sobrepeso, obesidade e distribuição de gordura abdominal estão associados a determinadas patologias e em 1998 a Organização Mundial da Saúde e o *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* classificaram e apresentaram recomendações sobre peso e distribuição de gordura corpórea. Nesse documento, ressaltam o IMC e a Circ. Ab. como medidas para obesidade e distribuição da gordura (IWAO *et al.*, 2001).

Algumas medidas simples, antropométricas, podem ser utilizadas para diagnosticar, prevenir e monitorar a obesidade e a distribuição da gordura corpórea entre eles o IMC, a Circ. Ab., relação cintura/quadril (RCQ) além de outros (HAN *et al.*, 1995).

A gordura visceral em excesso promove a liberação de ácidos graxos livres e triacilglicerol na circulação e, ao chegar no músculo esquelético, reduzem a captação de glicose induzida pela insulina. A elevação da glicose sangüínea acarreta em hiperinsulinemia que, atuando no sistema nervoso simpático, promove vaso constricção do músculo esquelético e aumento da pressão arterial (DIRETRIZES PARA CARDIOLOGISTAS SOBRE EXCESSO DE PESO E DOENÇA CARDIOVASCULAR DOS DEPARTAMENTOS DE ATEROSCLEROSE, CARDIOLOGIA CLÍNICA E FUNCOR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2002; DAVY *et al.*, 2004). A hiperinsulinemia poderá ainda ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, fazendo com que haja retenção de sódio e água e conseqüente elevação da pressão arterial (DAVY *et al.*, 2004).

O excesso de peso pode levar o indivíduo a uma desordem metabólica com risco a desenvolver *Diabetes mellitus* (DESPRÉS; LEMIEUX; PRUD'HOMME, 2001), dislipidemia (LEMIEUX *et al.*, 2000) e hipertensão (SCASTELLI, 1984).

O *Third National Health and Nutrition Examination Survey* estudou 14.924 indivíduos e os autores observaram que, com algumas exceções, nas três categorias de IMC (classificação da OMS em normal, sobrepeso e obeso – Tabela 4 – anexo D), os indivíduos que apresentavam uma Circ.Ab. maior do

que os valores referendados (≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres) havia um maior risco de adquirirem DM, hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica, comparado com aqueles que estava com os valores normais. Em mulheres com IMC, classificados como normais, ou com sobrepeso e obeso classe 1 e, homens com sobrepeso, estas associações ficaram ainda mais evidentes, quando relacionadas a outros valores como idade, raça, atividade física, fumo, consumo de álcool (JANSSEN; KATZMARYK; ROSS, 2002).

Suk *et al.* (2003) estudaram 576 casos de acidente vascular cerebral (AVC) entre 06/1993 e 06/1997 e verificaram que o aumento de RCQ estava associado a risco para AVC em homens e mulheres de diferentes grupos étnicos e raças e que a obesidade visceral é um fator de risco independente para AVC.

5.10 INSUFICIÊNCIA RENAL

Estudos prospectivos têm associado a insuficiência renal, caracterizada por elevação na creatinina sérica, com eventos cardiovasculares e morte por DCV (MANN *et al.*, 2001; SHLIPAK *et al.*, 2001). O aumento do risco de doença cardiovascular em pacientes com insuficiência renal tem sido explicado em parte por serem estes acometidos, concomitantemente, por diabetes e hipertensão. Entretanto, outros mecanismos renais tais como hiperhomocisteinemia, aumento da Lp(a) e triacilglicerol e diminuição de HDL-C contribuem para o aumento de doença cardiovascular por insuficiência renal (SHLIPAK *et al.*, 2001).

Knight *et al.* (2004) em seus estudos prospectivos, verificaram a associação de risco para eventos coronarianos e diminuição da função renal. Essa associação é mediada por processo inflamatório cujos biomarcadores (PCR, IL-6, receptor de fator de necrose tumoral – TNFR-I e II), estavam aumentados em mulheres com insuficiência renal.

A associação entre disfunção renal e risco para DCV relacionado ao processo inflamatório e cascata da coagulação (SHLIPAK *et al.*, 2003) foi verificada em pacientes em estágio final de doença renal. Esses apresentaram concentrações plasmáticas de Proteína C Reativa, Interleucina 6 (IL-6) e

fibrinogênio elevados e são preditores de subsequente mortalidade (OWEN; LOWRIE, 1998; BOLOG *et al.*, 1998).

No estudo *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)*, os níveis de filtração glomerular eram um fator de risco independente para doença aterosclerótica cardiovascular. Os pacientes com taxa (índice) de filtração glomerular (TFG) de 15 a 59 ml/min/1.73 m² e 60 a 89 ml/min/1.73m² apresentavam um risco de 1.38 e 1.16, respectivamente, comparado aos que tinham TFG de 90 a 150 ml/min/1.73 m² (MANJUNATH *et al.*, 2003).

A angiotensina II (Ang II), produto do sistema renina-angiotensina, além de aumentar de forma sistêmica e local, a pressão sanguínea, via vasoconstrição, pode diretamente causar DCV e insuficiência renal (WOLF; HABERSTROH; NEILSON, 1992; GOMEZ-GARRE *et al.*, 1996; KIM; IWAQ, 2000). GOMEZ-GARRE *et al.* (1996) demonstraram que a Ang II possui várias e diretas ações sobre as células mesangiais (reguladoras da filtração glomerular) como hipertrofia e proliferação celular e, através destes efeitos, não-hemodinâmicos, podem determinar ação fundamental para injúria glomerular.

A uréia é uma molécula nitrogenada e o maior produto final do catabolismo de aminoácidos e proteínas. A maior parte da uréia é excretada pelos rins, porém quantidades menores são eliminadas pela transpiração e degradação bacteriana no intestino. As concentrações plasmáticas no indivíduo saudável variam e sofrem interferência da dieta protéica e estado de hidratação. A azotemia (elevação da uréia plasmática) poderá ser pré-renal (desidratação, choque, volume sanguíneo diminuído, insuficiência cardíaca congestiva), renal (doença renal aguda ou crônica) e pós-renal (obstrução do trato urinário com consequente reabsorção) (WOO; CANNON, 1995).

A creatinina é o resultado da desidratação não enzimática da creatina muscular. A elevação sanguínea reflete uma diminuição na taxa de filtração glomerular, além de necrose muscular esquelética ou atrofia. A creatinina plasmática tende a aumentar mais lentamente que a uréia na doença renal, diminuindo mais lentamente com a hemodiálise (WOO; CANNON, 1995).

O exame parcial de urina é utilizado como triagem na avaliação inicial da função renal sendo constituído em três fases analíticas: macroscópica, química e microscópica. O exame microscópico permite a detecção de doenças

renais e/ou do trato urinário. A presença de hematúria (valor de referência até 5 hemácias/ml) pode determinar alteração renal com origens diversas como glomerulonefrites, nefrite intersticial entre outros, além de outras causas como hipertensão maligna. As dosagens sanguíneas de uréia e creatinina também podem ser utilizadas para avaliação renal (SCHUMANN; SCHWEITZER, 1995).

A disfunção renal poderá ser investigada ainda por biópsia renal ou marcadores de função renal como: proteinúria, sedimento anormal de urina, cistatina-C ou presença de anormalidades no estudo de imagem. A presença de proteinúria em amostra única de urina é determinada por valores superiores a 30 mg/dl segundo a *National Kidney Foundation*. A Tabela 1 (anexo D) contém os valores de proteína e albumina urinária definindo valores considerados patológicos segundo a *National Kidney Foundation* (SARNAK *et al.*, 2003).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 146 pacientes, sendo que três deles após realizadas as pesquisas laboratoriais, foram excluídos pois não se adaptavam aos requisitos previamente estipulados. O paciente n.º 1, do sexo masculino, apresentou insuficiência renal severa e foi conduzido ao serviço médico de nefrologia, que determinou tratamento em hemodiálise. Dois pacientes (n.º 5 e 73), ambos do sexo feminino, apresentaram *Diabetes mellitus*. Nenhum dos três pacientes estava ciente de sua patologia, até serem realizados os exames laboratoriais. A Tabela 1 contém os principais parâmetros obtidos nos três pacientes que foram excluídos da pesquisa. O estudo contou com a participação final de 143 pacientes, sendo 50 do sexo masculino e 93 e do sexo feminino.

Tabela 1 – Principais parâmetros dos pacientes excluídos da pesquisa

PRINCIPAIS PARÂMETROS DOS PACIENTES EXCLUÍDOS DA PESQUISA	N.º 1	N.º 5	N.º 73
Pressão sistólica	230 mmHg	180 mmHg	160 mmHg
Pressão diastólica	170 mmHg	110 mmHg	90 mmHg
Glicose	95,60 mg/dl	240,26 mg/dl	292,90 mg/dl
Colesterol total	266,66 mg/dl	304,41 mg/dl	231,22 mg/dl
Triacilglicerol	107,04 mg/dl	282,89 mg/dl	89,06 mg/dl
Uréia	209,13 mg/dl	18,33 mg/dl	37,03 mg/dl
Creatinina	9,21 mg/dl	0,94 mg/dl	1,14 mg/dl
Homocisteína	18,65 mol/L	9,45 ml/L	13,49 mol/L

Fonte: Pesquisa de campo.

A idade dos participantes esteve entre 30 – 92 anos e média geral de 57,3 anos, sendo 58,8 anos para os pacientes do sexo masculino e 56,6 anos para o sexo feminino.

Todos os participantes do estudo, além de tabagistas e com histórico familiar anterior para DCV, eram hipertensos previamente diagnosticados e em tratamento medicamentoso. Segundo a IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, o hipertenso controlado deverá permanecer com sua

pressão arterial com valores inferiores a 140/90 mmHg, como medida preventiva, evitando, desta forma o surgimento de um possível evento cardiovascular. Recomendam ainda que, havendo uma resposta inadequada ou efeitos adversos à terapia medicamentosa, o paciente deverá ser reavaliado e, se necessário, aumentar a dose do fármaco, substituir a monoterapia (se for esta a situação), adicionar o 2.º fármaco, aumentar a dose da associação, trocar a associação, adicionar o 3.º fármaco. Persistindo a resposta inadequada, adicionar outros anti-hipertensivos (IV DIRETRIZES BRASILERIAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

O valor médio da pressão sistólica, por ocasião da coleta do material biológico, apresentou valores além dos recomendados (143 ± 23 mmHg), enquanto a diastólica (87 ± 12 mmHg) permaneceu de acordo com a recomendação das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

A média do índice de massa corporal dos pacientes estudados revelou sobrepeso, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (Tabela 3 – anexo D).

A Tabela 2 expressa os valores médios da pressão arterial, bem como as medidas antropométricas.

Tabela 2 – Valores médios de pressão sistólica, diastólica e medidas antropométricas

MEDIDAS	VALORES	MEDIDAS	VALORES
Pressão Sistólica	143 ± 23 mmHg	Peso	72.5 ± 15.8 Kg
Pressão Diastólica	87 ± 12 mmHg	IMC	27.6 ± 5.7
Cintura	94.5 ± 12.5 cm	ICQ	0.91 ± 0.1
Quadril	103.6 ± 14.2 cm		

Fonte: Pesquisa de campo.

As médias de lípides do grupo em estudo, CT, triacilglicerol e LDL-C, quando comparados aos valores referendados pela III Diretrizes sobre Dislipidemias (Tabela 2 – anexo D) apresentaram concentrações séricas classificadas como limítrofes, enquanto o HDL-C, na média geral, permaneceu como valor desejável. Há de se ressaltar que três pacientes foram excluídos das dosagens séricas de LDL-C, VLDL-C e HDL-C, pois os níveis plasmáticos de triacilglicerol encontrados foram superiores a 400 mg/dl e

segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, não é possível aplicar a fórmula de Friedewald.

Considerando o valor de referência até 15 $\mu\text{mol/L}$ para HCY (UELAND, 1995), a média da população estudada esteve como valores desejáveis, no entanto, elevado, se comparado a população clinicamente hígida estudada por Riddel *et al.* (1999), na Nova Zelândia, cujos valores foram de $9,0 \pm 3,4 \mu\text{mol/L}$ para homens e $7,8 \pm 3,5 \mu\text{mol/L}$ para mulheres.

Os níveis séricos médios dos parâmetros analisados e da proteinúria, estão relatados na Tabela 3.

Tabela 3 – Níveis séricos médios obtidos bem como média da proteinúria dos pacientes que participaram do estudo

DOSAGENS	VALORES	DOSAGENS	VALORES
Glicose	$97,36 \pm 17,2$	Colesterol total	$230,33 \pm 46.8$
Uréia	$35,19 \pm 11,2$	Triacilglicerol	$159,32 \pm 83.9$
Creatinina	$1,04 \pm 0,2$	HDL-C	$47,52 \pm 9.2$
Homocisteína	$14,29 \pm 5,6$	LDL-C	$151,27 \pm 42.2$
Proteinúria	$13,08 \pm 12.5$	VLDL-C	$30,60 \pm 14.0$

Fonte: Pesquisa de campo.

Nota: Unidades das dosagens séricas e proteinúria em mg/dl exceção à Homocisteína em $\mu\text{mol/L}$.

Entre pessoas de meia idade, o risco de doença coronariana é de 2 a 5 vezes mais freqüente em homens, comparado as mulheres (JACKSON *et al.*, 1997). A diferença de sexo como fator de risco não modificável ou imutável para doença cardiovascular, parece estar relacionado com aumento de LDL e pressão arterial e diminuição de HDL, mais precocemente em homens comparativamente as mulheres (WILSON *et al.*, 1998). No entanto o mecanismo não é totalmente conhecido e clinicamente o risco para DCV é mais precoce nos homens em relação às mulheres (ADULT TREATMENT PANEL III – ATP III). No presente estudo os valores médios das medidas séricas bem como a proteinúria, relacionados por sexo, estão expressos na Tabela 4.

Os valores séricos de colesterol total, triacilglicerol e LDL-C encontram-se na categoria considerada limítrofe para homens e mulheres, segundo a classificação das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias

(Tabela 2 – anexo D). A dosagem de HDL-C para ambos os sexos apresenta-se nos valores considerados desejáveis.

As Associações Americanas de Cardiologia e Diabetes e a Sociedade Americana de Câncer, em conjunto, publicaram recomendações sobre prevenção de câncer, doença cardiovascular e diabetes. Com relação a diabetes, destacam a necessidade de identificar indivíduos com elevado risco para a doença, denominado pré-diabéticos, cujo valor de glicose em jejum é entre 100 – 126 mg/dl (EYRE *et al.*, 2004). A média dos níveis de glicose dos indivíduos do sexo masculino que participaram do presente estudo se encontrava nessa condição (100,5 mg/dl \pm 18,4).

Embora não seja consenso a elevação dos níveis sanguíneos de HCY ser um FR isolado para DCV (III DIRETRIZES SOBRE DISLIPIDEMIAS), alguns autores afirmam ser este aminoácido um FR independente (ALEMAN; TOVAR; TORRES, 2001; BREE *et al.*, 2003), e sua elevação na corrente sanguínea é um possível marcador para o desenvolvimento de DCV e um pior prognóstico nos indivíduos com aterosclerose (III DIRETRIZES SOBRE DISLIPIDEMAS). A ATP III recomenda que pacientes com elevado nível sérico de HCY, sejam mensuradas as concentrações sanguíneas de vitamina B12 e ácido fólico, pois a diminuição dessas poderá acarretar em elevação do aminoácido. A suplementação vitamínica com essas duas substâncias poderá corrigir a concentração sanguínea elevada de homocisteína (ADULT TREATMENT PANEL III – ATP III).

A *D.A.CH. – Liga Homocystein on a logical clinical approach with homocysteine, folic acid and B vitamins for cardiovascular and thrombotic disorders* – , é constituída por pesquisadores da Alemanha, Áustria e Suíça com atividades em cardiologia, laboratório de análises clínicas e nutrição relacionadas a HCY. O consenso dessa associação recomenda que indivíduos com elevação moderada de HCY sanguínea (\geq 12 μ mol/L) deveriam ingerir diariamente de 600 – 650 μ g de folato ou suplementação de 400 μ g/dia. Ou ainda uma terapia medicamentosa entre 200 – 800 μ g de ácido fólico/dia com adição de 3 – 100 μ g de Vitamina B12 se houver deficiência desta vitamina (STANGER, 2003).

A média para homocisteína entre os homens ($15,33 \pm 6,9 \mu\text{mol/L}$) apresenta-se acima dos valor de referência (até $15 \mu\text{mol/L}$), enquanto que para as mulheres ($14,06 \pm 5,5 \mu\text{mol/L}$) se encontrava na faixa recomendada.

Tabela 4 – Médias das dosagens séricas e proteinúria por sexo

DOSAGENS	MASCULINO	FEMININO
Glicose	100.5 ± 18.4	95.68 ± 16.4
Ureia	37.43 ± 10.7	33.99 ± 11.3
Creatinina	1.14 ± 0.2	0.99 ± 0.2
Homocisteína	15.33 ± 6.9	14.06 ± 5.5
Proteinúria	15.76 ± 18.5	11.64 ± 7.3
Colesterol total	222.98 ± 49.2	234.38 ± 45
Triacilglicerol	168.27 ± 87.3	154.5 ± 82.1
HDL-C	44.25 ± 10.1	49.29 ± 8.2
LDL-C	143.03 ± 44.9	155.70 ± 40.2
VLDL-C	32.99 ± 14.9	29.42 ± 13.3

Fonte: Pesquisa de campo.

Nota: As unidades das dosagens séricas (mg/dl) exceção à Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$).

Nas medidas antropométricas, o valor médio do IMC dos pacientes estudados encontrava-se na classificação de sobrepeso, segundo a Organização Mundial da Saúde, para ambos os sexos (Tabela 3 – anexo D). A circunferência abdominal (cintura) média estava acima do recomendado somente para as mulheres (segundo a OMS <102 cm para homens e <88 cm para mulheres). O ICQ (RCQ) para os homens encontrava-se no limite, enquanto para as mulheres, acima dos valores desejáveis (valores recomendados $<0,94$ para homens e $<0,80$ para mulheres – (HAN *et al.*, 1995)).

Smith *et al.* (2004) em seus estudos, sugerem que a adiposidade central é definida como aumento da gordura intra-abdominal e está associada a diversos fatores de risco, incluindo a resistência a insulina. A relação cintura/quadril (ICQ ou RCQ) está associada à doença coronariana e DCV. A relação cintura/quadril prediz melhor ou está mais fortemente associada a DCV e doença coronariana em comparação ao IMC, pois utiliza a medida da circunferência abdominal que reflete a gordura visceral, enquanto o índice de massa corporal refere-se a adiposidade geral. A diminuição do peso reduz a

pressão arterial, o LDL-C e o triacilglicerol, diminuindo também, a intolerância a glicose e elevando o HDL-C (SMITH *et al.*, 2004).

Os valores médios, de acordo com o sexo, para pressão sistólica e diastólica, por ocasião da coleta das amostras, bem com as medidas antropométricas e idade, estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores médios para pressão sistólica e diastólica, medidas antropométricas e idade de acordo com o sexo

	MASCULINO	FEMININO
P. sistólica	148 ± 26.5	140 ± 20.4
P. diastólica	90 ± 14.5	85 ± 11
Cintura	98.5 ± 11.1	92.3 ± 12.8
Quadril	104.2 ± 10	104.3 ± 13.5
Peso	77.6 ± 16.2	69.8 ± 14.9
IMC	27.2 ± 4.6	28.1 ± 5.8
ICQ	0.94 ± 0.1	0.89 ± 0.1
Idade	58.8 ± 11.9	56.6 ± 13

Fonte: Pesquisa de campo.

Nota: Unidades: pressão sistólica e diastólica (mm/Hg), cintura e quadril (cm), peso (Kg) e idade (anos).

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial recomendam a estratificação do risco individual para decisão terapêutica em pacientes com hipertensão diagnosticada. Recomendam ainda que os valores pressóricos desses pacientes deverão permanecer abaixo de 140/90 mmHg e que reduções para níveis inferiores a 130/85 mmHg propiciam benefícios ainda maiores para pacientes com risco para doença cardiovascular (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004). Todos os pacientes que participaram do estudo faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos para controle da pressão arterial. O grupo em estudo, quando da coleta do material biológico para os exames laboratoriais, apresentou valores acima de 140/90 mmHg em 42,6% (n = 71) dos participantes sendo 50% (n = 25) entre os homens e 38,7% (n = 36) entre as mulheres.

Evidências mostram que pacientes com diabetes são portadores de risco para diversos eventos cardiovasculares como doença coronariana, AVC, doença arterial periférica, cardiomiopatia e falência cardíaca congestiva. Estudos, como de *Framingham*, *Honolulu*, *San Antonio Heart Study*,

demonstraram ser a diabetes fator de risco independente para DCV. Várias outras pesquisas nos Estados Unidos da América e outros países comprovaram ainda ser a diabetes FR para DCV, independente de raça e grupos étnicos (A JOINT EDITORIAL STATEMENT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE; THE JUVENILE DIABETES FOUNDATION INTERNATIONAL; THE NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES; AND THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1999). A doença cardiovascular é a causa de morte em aproximadamente 65% dos diabéticos (GRUNDY *et al.*, 1999b). Os indivíduos que apresentam níveis séricos de glicose em jejum entre 100 – 125 mg/dl, são considerados pré-diabéticos e valores ≥ 126 mg/dl segundo a Organização Mundial da Saúde, após a confirmação com idênticos valores em uma segunda dosagem e em dias separados, diagnosticam a patologia (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003). Os percentuais dos valores obtidos na dosagem sérica de glicose, de acordo com o sexo e separados na condição de normalidade (< 100 mg/dl), pré-diabéticos e ≥ 126 mg/dl, estão expressos na Figura 1. Observou-se que 30% ($n = 15$) entre os homens e 24,7% ($n = 23$) entre as mulheres se encontravam na condição de pré-diabéticos. Com valores acima de 126 mg/dl, 6% ($n = 3$) dos homens e 6,5% ($n = 6$) das mulheres apresentaram estes valores, porém não foi possível confirmar a patologia, pois houve mudança de domicílio.

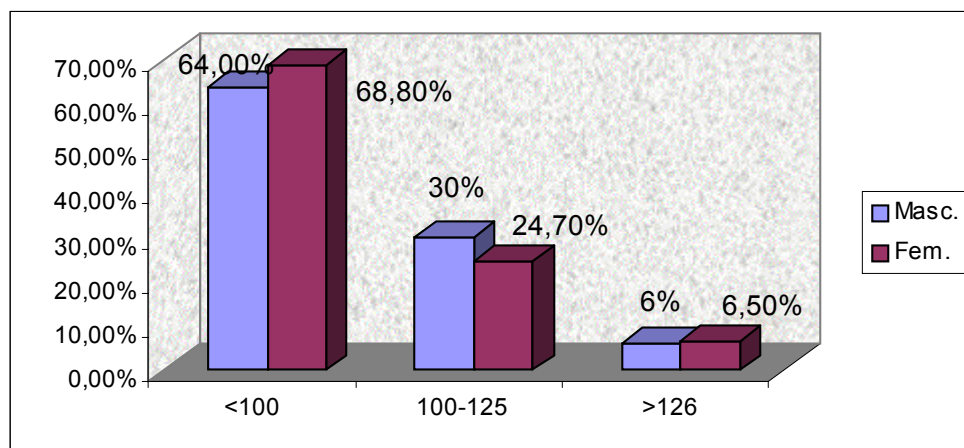


Figura 1 – Percentual de pacientes de acordo com o sexo, de glicose sérica (mg/dl) classificados segundo a Sociedade Americana de Diabetes (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus)

Fonte: Pesquisa de campo.

A relação entre os níveis séricos de lípides e doença arterial coronariana tem sido evidenciada ao longo dos anos. Os estudos epidemiológicos demonstraram que a elevação de 1% na concentração sérica de colesterol dobrava o risco de DAC (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM REPORT OF THE EXPERT PANEL ON POPULATION STRATEGIES FOR BLOOD CHOLESTEROL REDUCTION, 1991). Ensaios clínicos sobre a redução plasmática de colesterol confirmaram a relação e a diminuição de 1% do colesterol reduziu o risco de DAC em 2% (KOGAN *et al.*, 1974).

Os estudos de prevenção primária publicados no final dos anos 70 e início dos anos 80 evidenciaram um menor número de eventos coronarianos, independente do método pelo qual se conseguiu a redução do colesterol. A redução do nível sanguíneo de colesterol entre 8,5% e 14% decretou uma queda dos eventos relacionados a DAC de 19% a 47% (LIPID RESEARCH CLINIC PROGRAM, 1984; FRICK *et al.*, 1987).

Foram realizados vários estudos, randomizados, utilizando terapia medicamentosa com o objetivo de redução dos níveis séricos de colesterol e, principalmente, o LDL-C, na prevenção primária e secundária (SACKS *et al.*, 1996; DOUWNS *et al.*, 1998; SCHWARTZ *et al.*, 2001). Entre eles o *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS)*

que envolveu 6.605 indivíduos de meia-idade, sem diagnóstico prévio de coronariopatia, e tinha por objetivo reduzir o LDL-C limitrofe e os eventos relacionados a DAC (IAM fatal e não-fatal, angina instável e morte súbita). A terapia medicamentosa (lovastatina) alcançou uma redução de 18,4% nos níveis séricos de colesterol total, 25% nos níveis de LDL-C e 15% nos níveis de triacilglicerol com aumento de 6% nos níveis de HDL-C. Houve uma redução significativa de 37% dos eventos dependente de DAC (DOUWNS *et al.*, 1998). Lae (1994), analisando 28 estudos de prevenção à doença arterial coronariana, entre eles o *Helsinki Heart Study*, *Lipid Research Coronary Prevention Trial*, *World Health Organization European Collaborative Group*, verificou que para uma mesma redução da colesterolemia total, a diminuição na incidência de doença isquêmica é dependente de tempo. O seu efeito máximo foi atingido após cinco anos de tratamento e o benefício foi superior entre os jovens.

Na prevenção secundária, o *LIPID (The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group)* envolveu 9.014 pacientes com IAM ou angina instável diagnosticada. O grupo apresentava médias de Colesterol total de 219 mg/dl, LDL-C 159 mg/dl, triacilglicerol de 161 mg/dl e HDL-C de 37 mg/dl e utilizou terapia medicamentosa (pravastatina). Houve uma diminuição de 31% na mortalidade total, 24% na mortalidade dependente de DAC e, 24% no infarto agudo não-fatal (LIPID STUDY GROUP, 1998).

O *Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study* estudou 4.159 pacientes pós IAM (colesterol médio de 209 mg/dl e LDL-C médio de 139 mg/dl), utilizando como terapia medicamentosa a pravastatina. Ao término do estudo foi verificado, uma redução de 20% nos níveis séricos de colesterol total, 28% nos níveis de LDL-C e uma diminuição de 24% na ocorrência de infarto não-fatal e de morte dependente de DAC (SACKS *et al.*, 1996).

Outro estudo que demonstrou os benefícios na redução do colesterol total e da LDL-C foi o *MIRACL (Myocardial Ischaemic Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)* no qual participaram 3.100 pacientes com diagnóstico de angina instável e/ou IAM não-Q. A redução dos níveis sanguíneos de lipídios foi obtida com terapia medicamentosa (atorvastatina), administrada entre o primeiro e o quarto dia após a internação e verificado uma redução de 16% dos casos fatais (SCHWARTZ *et al.*, 2001).

O 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 (ATP III)) publicado em dezembro de 2002, faz recomendações baseadas em evidências para a condução no tratamento de elevados níveis séricos de colesterol e sua relação com patologias.

Em 2004, a coordenação do comitê do *National Cholesterol Education Program*, endossado pelos *National Heart, Lung, and Blood Institute*; *American College of Cardiology Foundation*, e *American Heart Association*, publicou uma revisão da ATP III no que diz respeito à avaliação e acompanhamento do colesterol sangüíneo. Novos estudos confirmaram: a) o benefício na redução dos níveis de colesterol, porém em pacientes com alto risco para doença cardiovascular, foi sugerida a redução do LDL-C para <100mg/dl. b) O reconhecimento da diabetes como de alto risco para DCV, além de confirmarem a terapia para redução de LDL-C nesses pacientes. Essa nova recomendação sugere que a redução do LDL-C deva ser para níveis inferiores a 100mg/dl, porém se o paciente for de altíssimo risco para DCV, a redução deverá ser para níveis séricos inferiores a 70 mg/dl, mesmo em paciente cujo LDL-C esteja abaixo de 100 mg/dl.

Em pacientes com alto risco e portadores de altos níveis séricos de triacilglicerol e baixos de HDL-C, considera-se prudente a associação terapêutica medicamentosa (fibrato ou ácido nicotínico com fármaco hipolipemiante para LDL-C). Em indivíduos com moderadamente alto risco (2 ou mais fatores de risco e em 10 anos risco de 10% a 20% para evento cardíaco calculado pelo score de risco de *Framingham*) a recomendação continua sendo para redução de níveis séricos de LDL-C abaixo de 130 mg/dl, porém reduções para níveis séricos inferiores a 100 mg/dl seria o ideal, segundo as novas orientações.

Indivíduos com alto risco ou risco moderado alto, cujos FR estejam relacionados com estilo de vida (obesidade, inatividade física, níveis séricos elevados de triacilglicerol e baixos níveis de HDL-C e, síndrome metabólica) devem ser conduzidos para mudança no estilo de vida, para modificar estes fatores de risco, independente dos níveis sangüíneos de LDL-C (GRUNDY *et al.*, 1998; IMPLICATIONS OF RECENT CLINICAL TRIALS FOR THE

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III GUIDELINES, 2004).

O perfil lipídico dos participantes no estudo mostrou-se alterado, quando analisado de forma individual e por sexo. Para o colesterol total, considerando a linha de corte de 200 mg/dl (valor inicial da faixa de classificação limítrofe, segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias), 68,0% (n = 34) dos indivíduos do sexo masculino estavam acima desta concentração e no sexo feminino 76,3% (n = 71). Entre os homens, 52,% (n = 26) e 45,2% (n = 42), entre as mulheres, estavam com a concentração sérica de triacilglicerol além do recomendado, quando considerado 150 mg/dl como valor limítrofe.

Segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, os valores séricos para LDL-C entre 130 – 159 mg/dl, são classificados como limítrofe. Aplicando a linha de corte de 130 mg/dl, verificou-se que 59,2% (n = 29) dos homens e 74,7% (n = 68) das mulheres estavam nessa condição ou superior. A ATP III considera valores de 100 – 129 mg/dl como próximo do ótimo e eventos de aterogênese podem ocorrer. Considerando a linha de corte de 100 mg/dl 79,6% (n = 39) e 94,5% (n = 86) dos homens e mulheres respectivamente estavam com valores séricos de LDL-C acima desta concentração. A ATP III considera valores séricos de LDL-C abaixo de 100 mg/dl como ótimo e nesta condição somente 20,4% (n = 10) e 5,5% (n = 5) homens e mulheres respectivamente, se encontravam.

O HDL-C é um fator de proteção para o indivíduo contra DCV, quando o valor sérico estiver superior a 40 mg/dl. A ATP III e as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias consideram este valor como recomendado, independente de sexo. Valor ≥ 60 mg/dl, é considerado fator de risco negativo (protetor) para DCV (ATP III). *The Honolulu Heart Program* avaliou os níveis séricos de HDL-C de 2.444 homens, com idade entre 71 e 93 anos. O estudo verificou que o risco para acidente vascular cerebral tromboembólico era de 3,6 vezes superior em indivíduos com HDL-C inferior a 40 mg/dl comparado aos que possuíam concentrações sanguíneas ≥ 60 mg/dl (CURB *et al.*, 2004). Em estudo que envolveu 2.531 homens com doença coronariana estabelecida, o *VA-HIT (The Veterans Affairs HDL Intervention Trial)*, em que a média da concentração sanguínea de HDL-C era de 31,5 mg/dl e LDL-C

de 111 mg/dl, revelou que a elevação do HDL-C com terapia medicamentosa (genfibrozil) reduziu a incidência de AVC (RUBINS *et al.*, 2001).

No estudo realizado, entre os participantes do sexo masculino, 38,8% (n = 19) estavam com os valores séricos inferiores a 40 mg/dl, enquanto que, no sexo feminino, 12,1% (n = 11) se encontravam nesta condição. Como fator de proteção, valores ≥ 60 mg/dl, 4,1% (n = 2) e 14,3% (n = 13) respectivamente homens e mulheres, apresentaram estes valores. Os níveis séricos de colesterol total, triacilglicerol, LDL-C e HDL-C separados por sexo e faixas, segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, estão contidas nas Figuras 2, 3, 4 e 5, respectivamente.

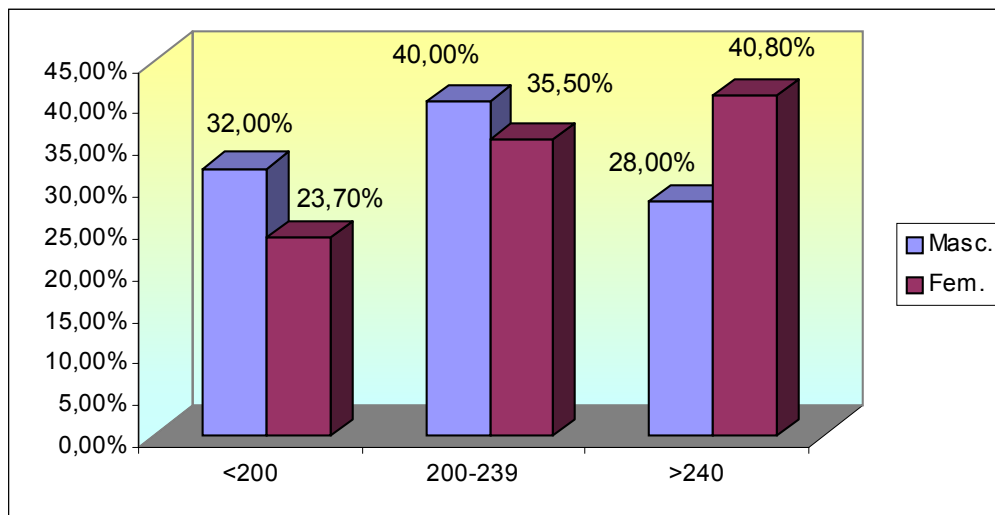


Figura 2 – Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para colesterol total.

Fonte: Pesquisa de campo.

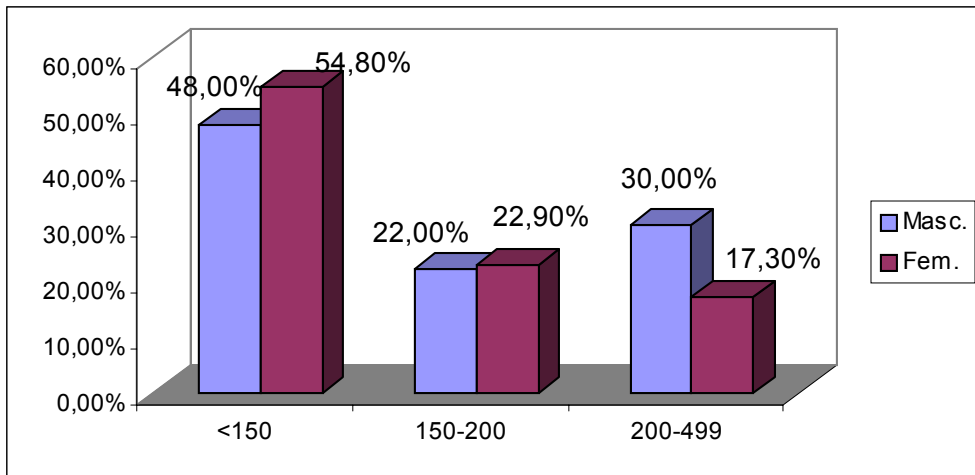


Figura 3 – Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para triacilglicerol (mg/dl)

Fonte: Pesquisa de campo.

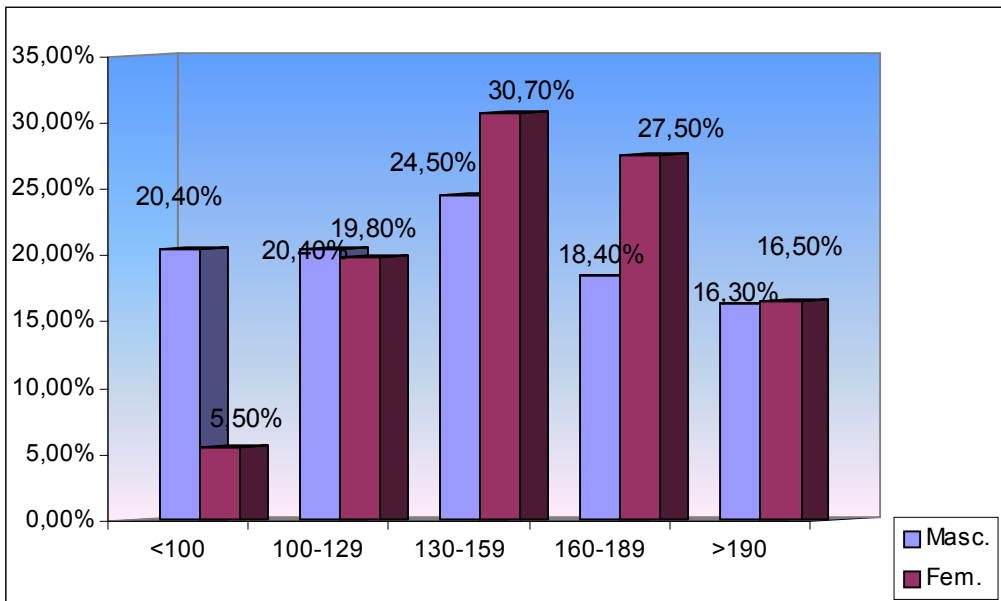


Figura 4 – Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para LDL-C (mg/dl)

Fonte: Pesquisa de campo.

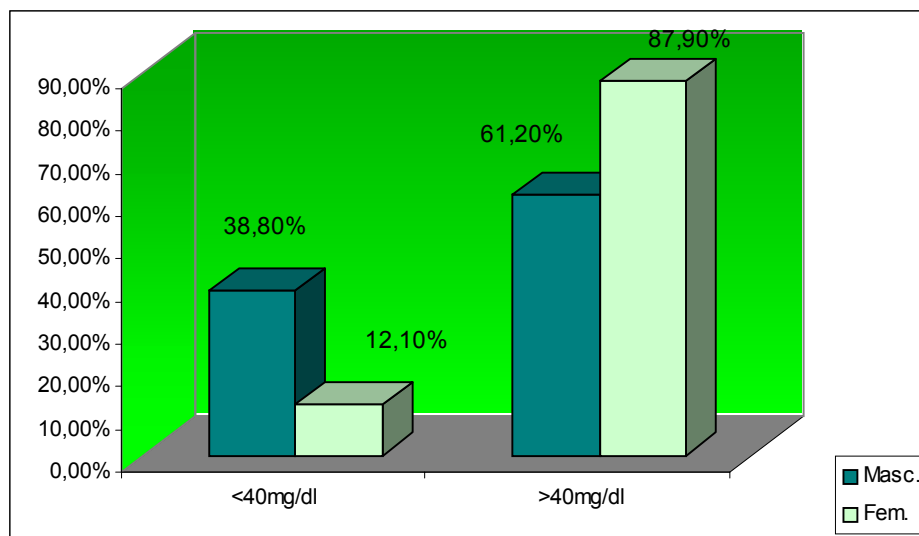


Figura 5 – Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com as III Diretrizes, para HDL-C (mg/dl).

Fonte: Pesquisa de campo.

As concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína aumentam o risco para doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana e doença cerebrovascular (FORD *et al.*, 2002). Os valores de referência classicamente reconhecidos estão no intervalo de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$ (MALINOW *et al.*, 1999). Nÿgard *et al.* (1997) verificaram em pacientes com doença coronária angiograficamente comprovada, que ao apresentarem valores ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$, a mortalidade era de 1,6 vezes maior quando comparado aos pacientes com níveis séricos inferiores a 10 $\mu\text{mol/L}$. Quanto maior a concentração plasmática de HCY maior o risco e, de forma progressiva, para doença arterial coronariana. Pancharuniti *et al.* (1994) verificaram que no intervalo de 10,2 – 11,7 $\mu\text{mol/L}$ o risco era de 1,2 vezes, entre 11,7 – 13,7 $\mu\text{mol/L}$, 2,6 vezes e acima de 13,7 $\mu\text{mol/L}$, o risco era de 6,7 vezes, quando comparado àqueles cujos valores eram inferiores a 10,2 $\mu\text{mol/L}$. Taylor Jr. *et al.* (1991) estabeleceram a relação de níveis de HCY, morte e evento fatal por doença arterial coronariana. Depois de ajustados por sexo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, creatinina sérica, extensão da doença arterial coronária, tratamento para hipertensão, *Diabetes mellitus*, tabagismo, contagem de plaquetas e uso de aspirina os pacientes cujos valores séricos de HCY eram < 9,0 $\mu\text{mol/L}$, a relação era de 1,0 para ambos (morte por todas as causas relacionadas a DCV e morte por doença arterial coronariana), entre 9,0 – 14,9

$\mu\text{mol/L}$, a relação era de 1,9 e 2,3; entre 15,0 - 19,9 $\mu\text{mol/L}$, 2,8 e 2,5 e, acima de 20 $\mu\text{mol/L}$ de 4,5 e 7,8, respectivamente.

Os estudos sugerem que a HCY contribui, iniciando e ativando a progressão da doença vascular, promovendo o recrutamento de leucócitos. Os estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a HCY promove alteração fenotípica do endotélio, passando de não-trombogênico para trombogênico e que limitariam a bioviabilidade do óxido nítrico. A alteração das células endoteliais, verificada em estudos *in vitro*, demonstrou ser a HCY uma das responsáveis pela atração de leucócitos e a liberação por parte destes, de citocinas (MCP-1 e IL-8), para sítios de injúria vascular. A presença de citocinas pró-inflamatórias desempenha um papel importante na aterogênese e na progressão da doença (PODDAR *et al.*, 2001).

Em uma revisão sistemática aplicando técnicas metanalíticas (metanálise), Boushey *et al.* (1995) concluíram que o incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ na concentração plasmática de HCY levava a um aumento no risco de doença arterial coronariana da mesma ordem que um aumento de 20 mg/dl na concentração de colesterol.

Outra meta-análise revelou que a relação com aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ na concentração sérica de HCY e doença arterial coronariana era de 1,06, segundo duas publicações de estudo de coorte, 1,23 em 10 publicações de estudos de caso controle pareado e 1,70 em 26 publicações de estudos de caso controle. O mesmo aumento em relação a doença cerebrovascular era de 1,10, segundo duas publicações de estudo de coorte, 1,58 em 5 publicações de estudo de caso controle pareado e 2,16 em 17 publicações de estudos de caso controle (FORD *et al.*, 2002).

Utilizando como referência valor inferior a 15 $\mu\text{mol/L}$, 38,0% (n = 19) dos homens e 33,4% (n = 31) das mulheres estava com o nível sérico de HCY superior ao recomendado. A Figura 6 mostra o percentual de pacientes, separados por sexo, com valores de HCY abaixo de 15 $\mu\text{mol/L}$ e \geq de 15 $\mu\text{mol/L}$.

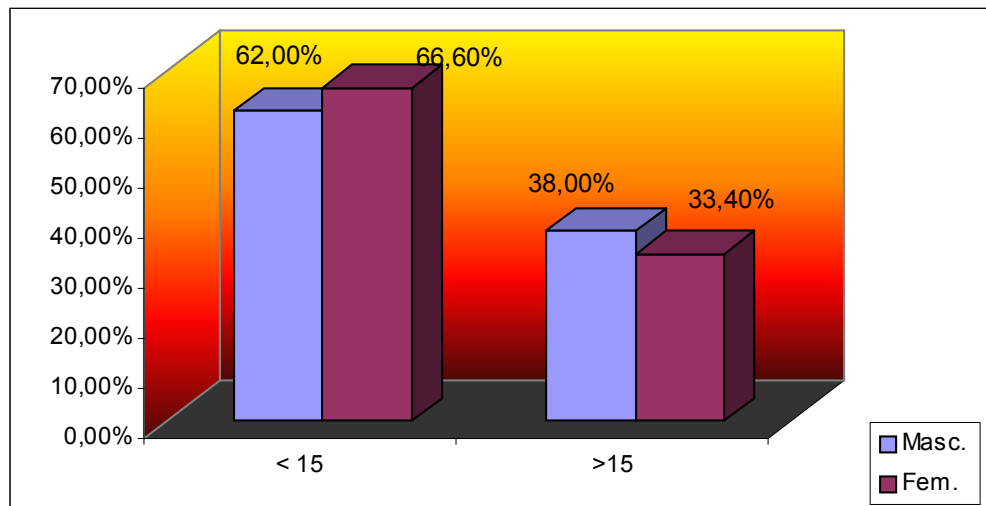


Figura 6 – Percentual de pacientes, separados por sexo, com valores séricos de HCY <15 µmol/L e ≥15 µmol/L

Fonte: Pesquisa de campo.

A *D.A.CH.*, em suas diretrizes e recomendações, sinalizam para valores séricos superiores a 12 µmol/L como sendo de elevação moderada, representando risco para eventos cardiovasculares (STANGER *et al.*, 2003) No estudo realizado, considerando o valor proposto pelo consenso internacional da associação, 70% (n = 35) dos homens e 54,8% (n = 51) das mulheres apresentaram valores séricos superiores a 12 µmol/L, como mostra a Figura 7.

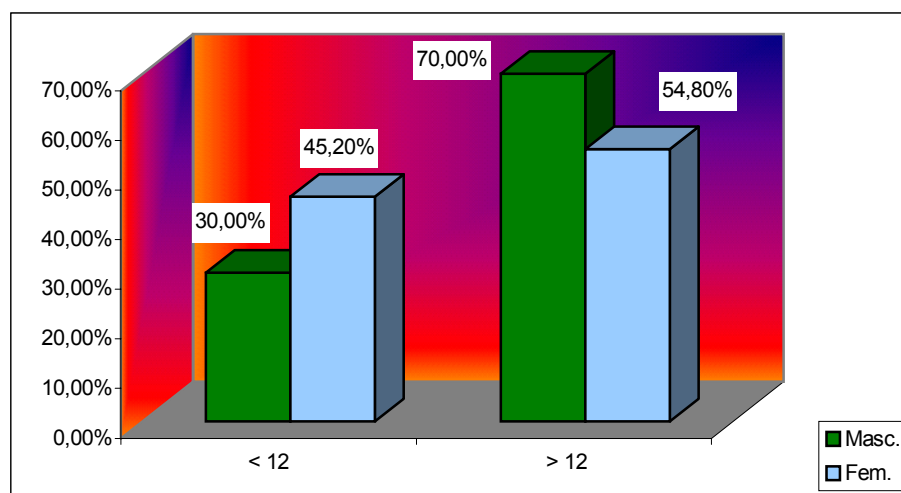


Figura 7 – Percentual de indivíduos, separados por sexo, com valores séricos de HCY <12 µmol/L e >12 µmol/L

Fonte: Pesquisa de campo.

Em pacientes com história familiar precoce de DAC, diabéticos e portadores de múltiplos fatores de risco, os níveis séricos de HCY deveriam permanecer inferiores a $10,0 \mu\text{mol/L}$ (MALINOW *et al.*, 1999). Considerando os FR existentes na população em estudo (hipertensão, antecedente familiar para DAC e tabagismo), a concentração sérica de HCY inferior a $10 \mu\text{mol/L}$ poderia ser a mais recomendada e, nesta condição somente 16,0% ($n = 8$) e 21,5% ($n = 20$) homens e mulheres, respectivamente, se encontram. Na Figura 08 está representado o percentual de pacientes, separados por sexo, com valores de HCY inferiores a $10 \mu\text{mol/L}$ e $\geq 10 \mu\text{mol/L}$.

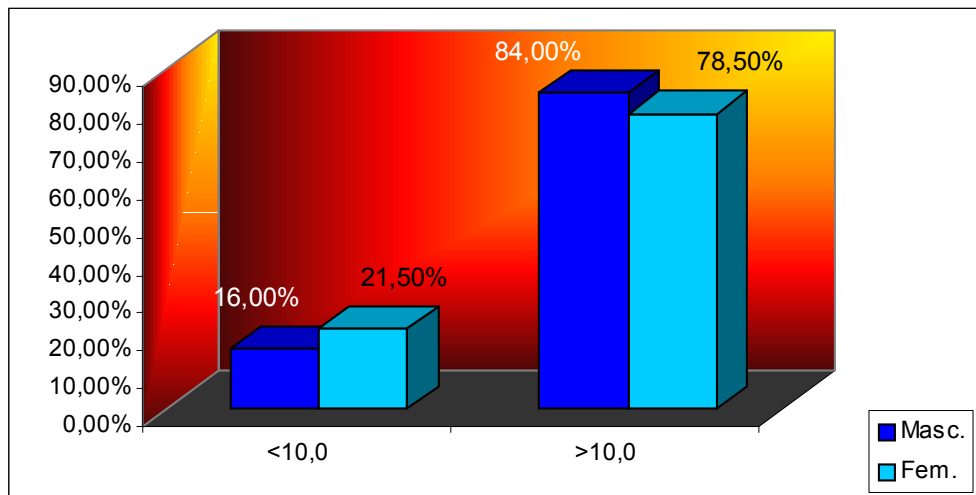


Figura 8 – Percentual de pacientes, separados por sexo, com valores séricos de HCY $<10 \mu\text{mol/L}$ e $\geq 10 \mu\text{mol/L}$

Fonte: Pesquisa de campo.

Segundo declaração da *World Heart and Stroke Forum (World Heart Federation, Geneva, Switerland)*, a recomendação para controle do peso corpóreo varia de acordo com a região geográfica. Na Europa ocidental e nos Estados Unidos da América, o IMC $<25 \text{ Kg/m}^2$ porém $>20 \text{ Kg/m}^2$ está associado ao baixo risco de DCV e doença coronariana. Os indivíduos com sobrepeso ($>25 \text{ Kg/m}^2$ e $<30 \text{ Kg/m}^2$) aumentam o risco para DCV e índice de massa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$ aumenta todas as causas de morte em consequência de DCV. Da mesma forma, o sobrepeso está associado ao AVC (SMITH *et al.*, 2004).

No estudo realizado, 74,0% dos homens e 63,3% das mulheres apresentaram valor de IMC acima do referendado pela OMS.

A Figura 9 apresenta o percentual de pacientes em cada faixa, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (Tabela 3 – anexo D) do IMC, separados por sexo.

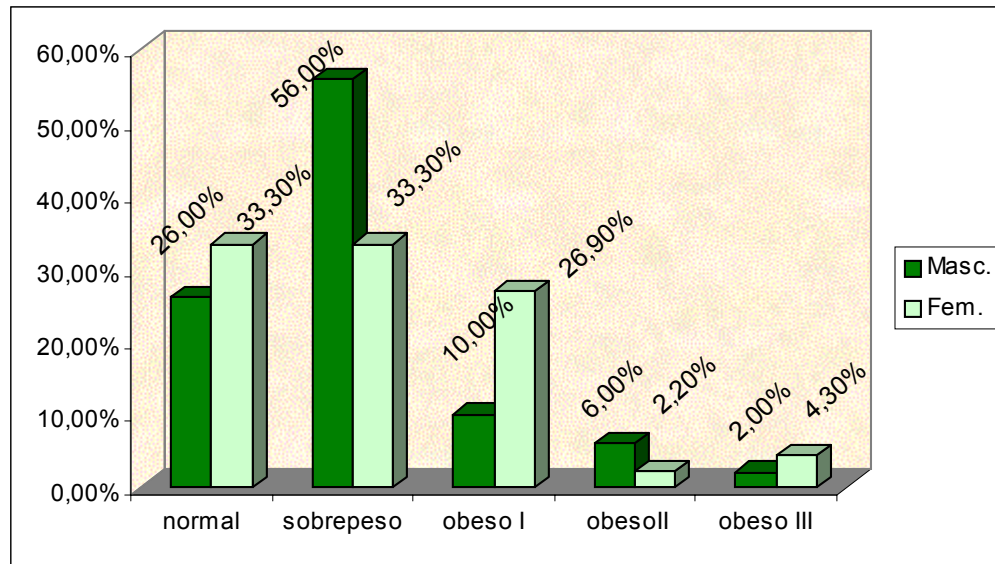


Figura 9 – Percentual de pacientes com IMC (Kg/m^2) separados por sexo de acordo com a classificação da OMS, do IMC
Fonte: Pesquisa de campo.

Na circunferência abdominal, cujos valores preconizados são de <102 cm para homens e <88 cm para mulheres (HAN *et al.*, 1995), houve uma inversão quando analisados por sexo. Os homens revelaram um menor percentual de indivíduos, 38,0 % ($n = 19$) acima da medida referendada. Nas mulheres, 65,6% ($n = 61$) estavam com a circunferência abdominal acima dos valores recomendados.

A Figura 10 contém o percentual de indivíduos, separado por sexo e de acordo com os valores recomendados, segundo a OMS, da circunferência abdominal.

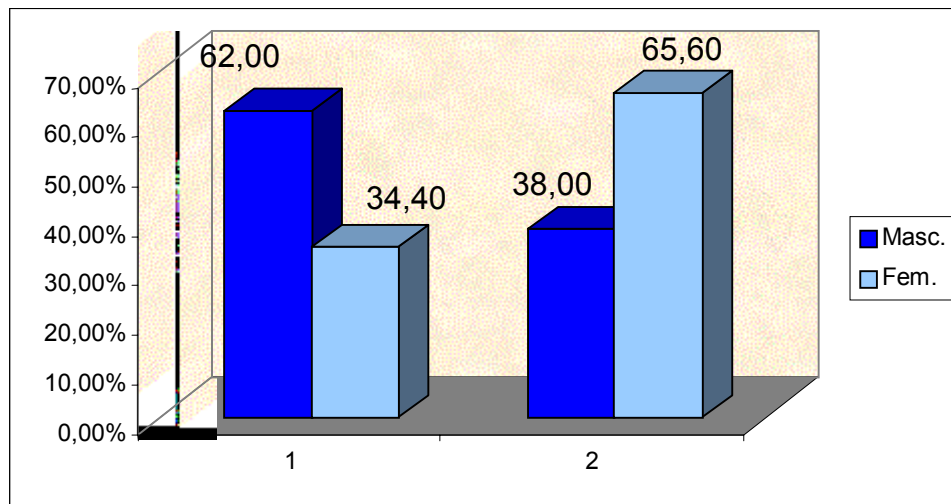


Figura 10 – Percentual de indivíduos, separados por sexo da circunferência abdominal em cm de acordo com os valores recomendados pela OMS

Fonte: Pesquisa de campo.

(1) = Valores de referência (homens <102 cm e mulheres <88 cm).

Na relação entre a circunferência abdominal e quadril (RCQ ou ICQ), houve um equilíbrio entre os indivíduos do sexo masculino, pois 48,0% (n = 24) estavam de acordo com o valor recomendado e 52,0% (n = 26) além do referendado. Enquanto no sexo feminino, 87,9% (n = 81) estavam com a RCQ acima do valor considerado ideal e apenas 12,9% (n = 12) com valor recomendado, conforme observado na Figura 11.

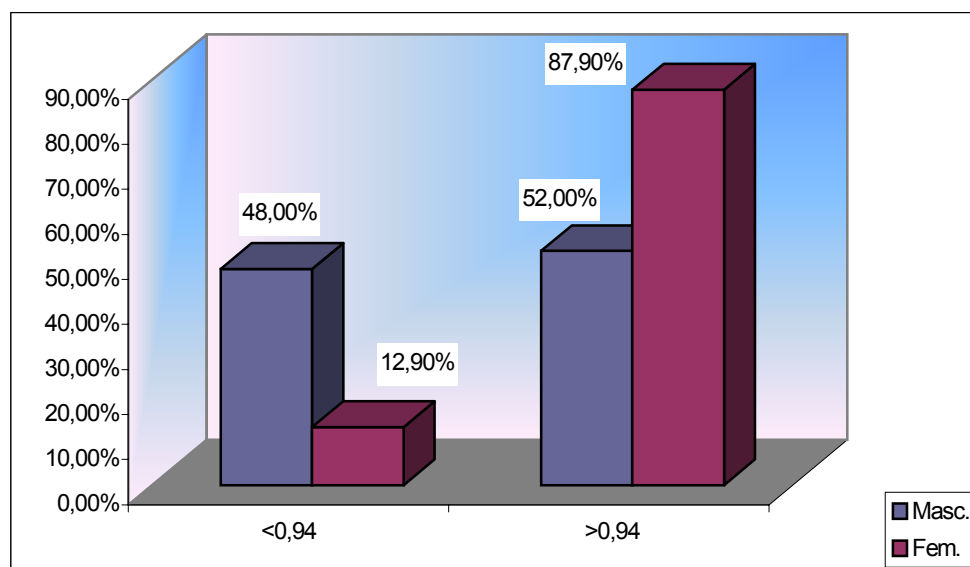


Figura 11 – Percentual de indivíduos separado por sexo e classificados de acordo com a OMS, da RCQ

Fonte: Pesquisa de campo.

No estudo realizado, analisando as medidas antropométricas, IMC, circunferência abdominal e RCQ, verificou-se que, entre os indivíduos do sexo masculino poderia estar havendo uma distribuição da gordura corpórea de forma generalizada (não localizada). Nesses indivíduos, 74,0% (sobrepeso mais obesos) estavam com IMC acima da faixa considerada de referência. No entanto na circunferência abdominal, 38,0% apresentavam medidas acima de 102 cm e na RCQ, 52,0% acima de 0,94.

Nas participantes do sexo feminino, 67,6% estavam com IMC acima dos valores recomendados. Na medida da circunferência abdominal, 65,6% acima de 88 cm e na RCQ 87,9% além de 0,80. Esses números sugerem que no sexo feminino a gordura corpórea se encontra localizada (abdominal).

A função renal foi verificada nos participantes do presente estudo e indivíduos com alterações estão propensos à doença cardíaca e, conseqüentemente, à morte por DCV (ABBOTT; BAKRIS, 2003). Várias patologias renais apresentam, com freqüência, dislipidemias (KASSISKE, 1998), em conseqüência, nessa população ocorre um aumento na prevalência de DCV e uma aceleração no curso de algumas doenças renais, podendo mais facilmente atingir a insuficiência renal terminal. Os portadores de patologias renais geralmente apresentam uma associação de DCV com níveis elevados de colesterol total e triacilglicerol e uma diminuição no HDL-C plasmático (III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DILIPIDEMIAS). A síndrome nefrótica eleva os riscos relativos de morte coronariana em 2,8 vezes e de IAM em 5,5 vezes, quando comparados a pacientes sem a doença. O risco de IAM é 2,5 vezes maior em pacientes acometidos de insuficiência renal não diabética. A progressiva disfunção renal causa mudanças na composição plasmática e na estrutura e função endotelial que favorecem a injúria vascular, entre eles: alterações na síntese de Apo A-1 com diminuição de HDL-C, aumento de níveis séricos de triacilglicerol como resultado do acúmulo de IDL, formando VLDL e quilomicrons remanescentes, que impedem o relaxamento vascular (KAYSEN; EISERICH, 2004).

Na Figura 12, está relacionado o percentual de indivíduos separados por sexo e classificados da seguinte forma em relação à presença de hemácias no exame de rotina de urina: ausência de hemácias, até 5 hemácias/ml, 5 – 10 hemácias/ml e superior a 11 hemácias/ml.

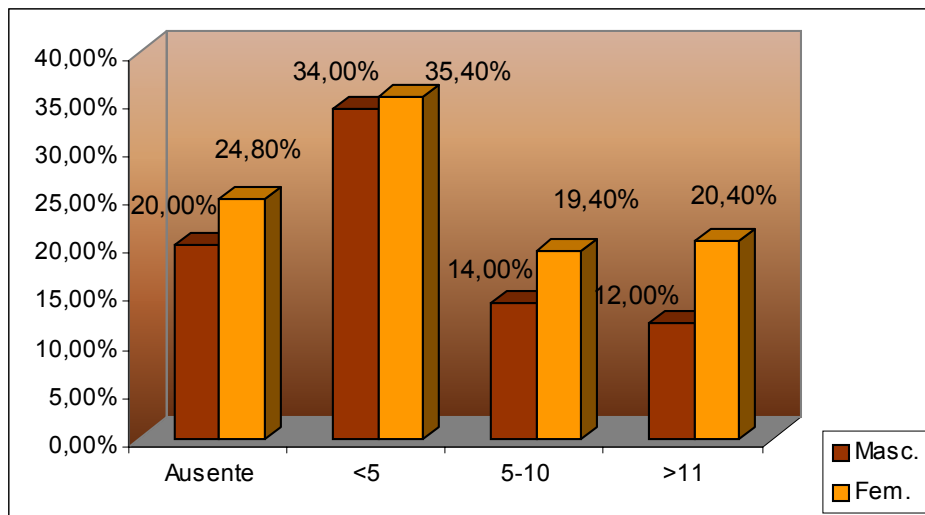


Figura 12 – Percentual de indivíduos, separados por sexo, classificados em: ausência de hemácias, até 5 hemácias/ml, 5 – 10 hemácias/ml, >11 hemácias/ml, no exame de rotina de urina.

Fonte: Pesquisa de campo.

No estudo realizado, 28,0% (n = 14) dos homens e 16,2% (n = 15) das mulheres estavam com a concentração sanguínea de uréia além do valor recomendado (17,0 a 43,0 mg/dl para a metodologia utilizada) e está demonstrado na Figura 13.

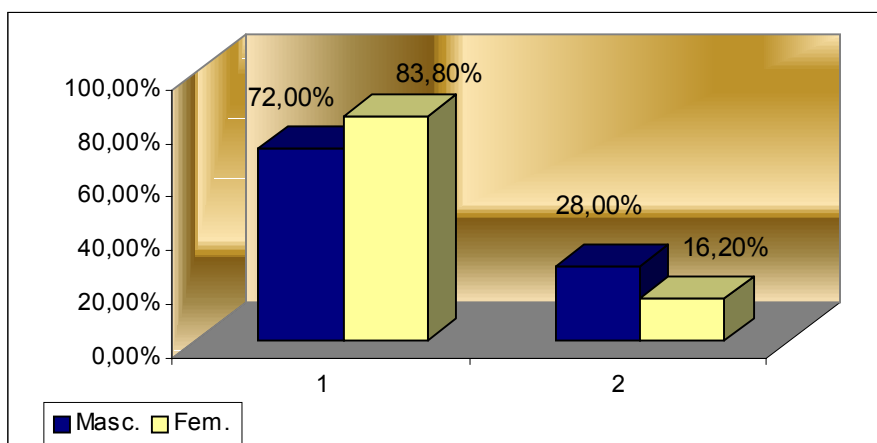


Figura 13 – Percentual de indivíduos com valores séricos de uréia de acordo com o intervalo recomendado e acima deste.

Fonte: Pesquisa de campo.

(1) = Intervalo recomendado (17,0 – 43,0 mg/dl)

(2) = Acima do valor recomendado

Os valores plasmáticos considerados fisiológicos para creatinina, segundo a metodologia utilizada, variam entre homens e mulheres de 0,9 – 1,3 mg/dl e 0,6 – 1,1 mg/dl, respectivamente. Entre os participantes no estudo 16,0% (n = 8) e 22,6% (n = 21) homens e mulheres, respectivamente, estavam com o valor sérico além do recomendado e está demonstrado na Figura 14.

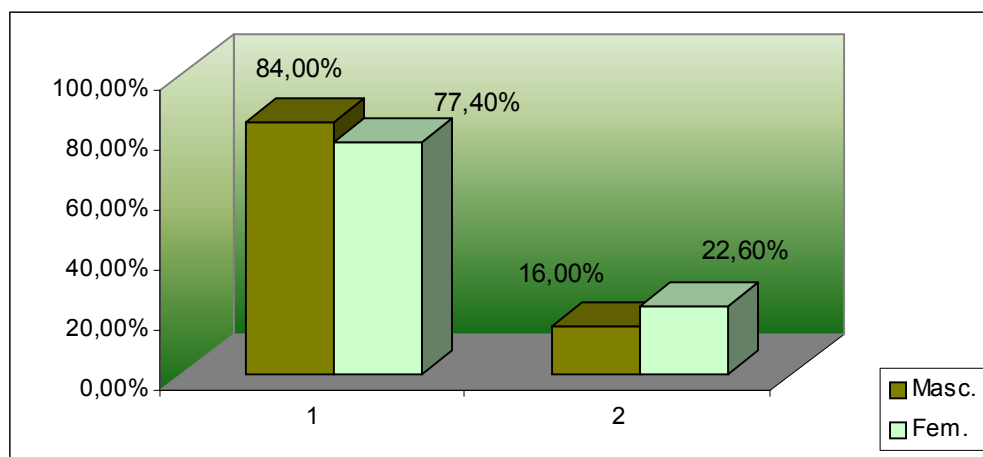


Figura 14 – Percentual de indivíduos classificados de acordo com os valores de referência da metodologia utilizada de creatinina sérica, separado por sexo

Fonte: Pesquisa de campo.

(1) = Intervalo recomendado (Masc. = 0,9 – 1,3 mg/dl; Fem. = 0,6 – 1,1mg/dl)
 (2) = Acima do valor recomendado

As alterações na concentração plasmática de uréia e creatinina sinalizam para uma disfunção renal. No entanto, no presente estudo, observou-se 28,0% (n = 14) dos indivíduos do sexo masculino com uréia sérica além do recomendado. Enquanto que nas mulheres, foi a creatinina sérica que mostrou-se elevada em 22,6% (n = 21).

A proteinúria é um importante marcador de disfunção renal, pois pode definir a presença de doença renal crônica, além de ter uma importante relação no diagnóstico do tipo de doença renal e sua associação com o prognóstico na progressão da doença e o desenvolvimento de DCV (SARNAK *et al.*, 2003). A *National Kidney Foundation* determinou como 30 mg/dl o valor do *cutoff* para proteinúria em uma amostra de urina (SARNAK *et al.*, 2003). Entre os participantes da pesquisa, no sexo masculino 8,0% (n = 4) e no sexo feminino 3,2% (n = 3) estavam com valor urinário de proteína acima do recomendado, pela metodologia utilizada. O percentual de indivíduos de

acordo com os valores de referência para proteinúria e separados por sexo, estão representados na Figura 15.

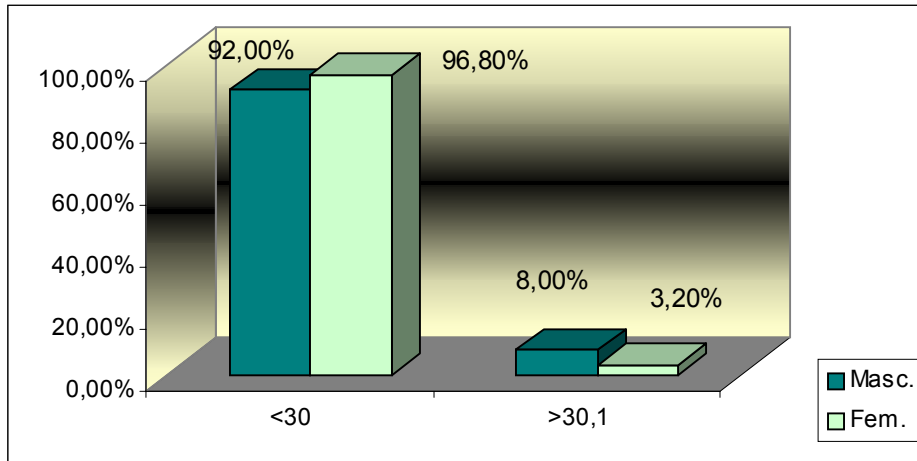


Figura 15 – Percentual de indivíduos separados por sexo e classificados de acordo com os valores recomendados pela *National Kidney Foundation* para proteinúria em amostra única

Fonte: Pesquisa de campo

Os indivíduos, ao serem cadastrados no programa HIPERDIA/MS, são submetidos a um questionário e, parte deste, é pertinente a presença de fatores de risco e doenças concomitantes. O questionário permite ainda verificar a presença de complicações nos cadastrados além, da utilização de terapia medicamentosa. No grupo que participou do estudo, foi verificado que haviam patologias cardiovasculares já instaladas como: IAM (2,8%), AVC (4,9%), trombose periférica (4,2%), além de outras coronariopatias (9,15).

Apesar do percentual considerado elevado para os participantes do estudo que apresentaram dislipidemias, somente 11,9% (n = 17) declararam fazer uso de terapia medicamentosa hipolipemiante, sendo que todos utilizavam estatinas.

A presença de um ou mais FR aumenta a probabilidade de desenvolvimento clínico de um evento cardiovascular (DZAU, 2004). Stampfer, Ridker e Dzau (2004) relacionaram fatores de risco e biomarcadores para DCV (Tabela 4 – anexo D). Entretanto, muitos deles necessitam maiores estudos para serem considerados efetivamente como causadores de eventos cardiovasculares. A população em estudo é portadora de vários FR tradicionais e, eventualmente a presença de novos fatores de

risco poderia acarretar uma somatória para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Ainda segundo Fruchart *et al.* (2004), a associação dos fatores de risco tradicionais com FR ditos emergentes poderá facilitar a avaliação do risco global dos pacientes contribuindo para o diagnóstico e uma terapêutica mais adequada ao paciente de alto risco para doença cardiovascular.

Em aproximadamente 50% dos eventos cardiovasculares, fatais ou não, não é possível caracterizar a presença nos pacientes, de fatores de risco tradicionais. As elevações séricas de fibrinogênio, homocisteína, PCR ultra sensível, lipoproteína(a), subfrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, podem predizer a aterosclerose e suas complicações. O fibrinogênio, por exemplo, glicoproteína de fase final da coagulação, pode participar no processo aterosclerótico, pois tem atividade na regulação das células de adesão, quimiotaxia e proliferação; vasoconstrição nos sítios de lesão vascular; mediação de agregação plaquetária e determinação da viscosidade sangüínea. Os valores séricos de fibrinogênio acima de 277 mg/dl associado a LDL-C >163 mg/dl dobram o risco de infarto e aumenta para 6 vezes quando fibrinogênio estiver acima de 312 mg/dl. Em tabagistas com pressão arterial sistólica >180 mmHg e fibrinogênio acima de 500 mg/dl, o risco para AVC aumenta em 12 vezes, em relação aos indivíduos que não apresentam os FR. (SPOSITO; VACANTI, 2004).

O grupo que participou do estudo apresentava hipertensão, tabagismo e histórico familiar para DCV, além de outras situações de risco para doença cardiovascular. A associação desses fatores relatados pelos participantes com as dosagens séricas, urinária, exame parcial de urina e medidas antropométricas, acabaram formando um elenco de FR bem maior do que o inicialmente conhecido.

Modificações no estilo de vida e condutas dietéticas não são o objetivo desse estudo, no entanto determinadas práticas diárias devem ser observadas em pacientes com fatores de risco para DCV. O hábito de alimentar-se com gorduras trans, por exemplo, produzidas através de hidrogenação industrial, com objetivo de dar consistência aos alimentos e aumentar seu prazo de validade. O consumo em excesso desses alimentos

(contendo gorduras trans) poderá levar ao aumento de níveis séricos de colesterol total e LDL-C, bem como a redução de HDL-C (ANVISA, 2004). Por outro lado, o consumo de peixe (ricos em ácido graxo ômega 3) tem sido associado a redução de FR tais como hipertensão e DCV pela presença de ácidos graxos ômega 3. Dietas ricas em óleos vegetais (girassol) com altos teores de ácidos graxos insaturados, principalmente, linoléico, reduzem os níveis séricos de VLDL-C e LDL-C e aumento HDL-C (TURATTI; GOMES; ATHIÉ, 2002).

O indivíduo, cadastrado no programa HIPERDIA do Ministério da Saúde, tem como condição para seu cadastramento, ser hipertenso e/ou diabético. A elaboração de um projeto visando acompanhar a melhor utilização medicamentosa e dosagens laboratoriais programadas poderiam prever o aparecimento de novos FR para DCV possibilitando intervenção profissional com amplas possibilidades de sucesso no sentido preventivo.

7 CONCLUSÃO

Entre os homens que participaram da pesquisa, 50% deles e 38,7% das mulheres necessitam, um controle mais efetivo e, talvez, uma reavaliação na terapia medicamentosa anti-hipertensiva.

Dosagens sangüíneas periódicas de glicose, nos pacientes considerados pré-diabéticos e mudanças de hábitos alimentares, para evitar ou retardar que passem da atual condição para diabético, em futuro próximo, ficou evidenciado no estudo.

Verificamos que o controle do perfil lipídico individualizado com uma freqüência maior será extremamente importante e necessário na população de pacientes hipertensos, haja vista ser um preditor de risco de desenvolvimento de DAC e IAM.

Pela evidencia da presença de gordura localizada entre os participantes do sexo feminino, principalmente, indica-se a adoção de mudança no estilo de vida com exercícios físicos e alimentação adequados para ambos os sexos. A implementação dessas medidas poderá contribuir para minimizar os efeitos deletérios nessa população como dislipidemias, hiperglicemia, hipertensão, sobrepeso.

Os níveis elevados de HCY podem se constituir em um risco adicional, aos já existentes, à população de hipertensos cadastrados no programa. Uma análise mais detalhada e, de forma individualizada, poderá concluir que a intervenção medicamentosa será necessária para minimizar os riscos de eventuais eventos cardiovasculares.

O estudo sugere que a mudança de estilo de vida, reavaliação medicamentosa e/ou introdução de terapia medicamentosa, reavaliação laboratorial com a introdução de novos biomarcadores para DCV, formação de equipes multiprofissionais para acompanhamento e aconselhamento destes pacientes se faz necessário para todo o programa HIPERDIA/MS na cidade de Brusque/SC.

REFERÊNCIAS

A JOINT EDITORIAL STATEMENT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE; THE JUVENILE DIABETES FOUNDATION INTERNATIONAL; THE NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES; AND THE AMERICAN HEART ASSOCIATION. Diabetes Mellitus: A major risk factor for cardiovascular disease. **Circulation**, v. 100, p. 1132-1133, 1999.

ABBOTT, K. C.; BAKRIS, G. L. Kidney failure and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 108, p. e114-e115, 2003.

ADULT TREATMENT PANEL III (ATP III) - DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS – Final report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3421, 2002.

ALEMÁN, G.; TOVAR, A. R.; TORRES, N. Metabolismo de la homocisteína y riesgo de enfermedad cardiovascular: importância del estado nutricional em ácido fólico, vitaminas B6 y B12. **La revista de investigación Clínica**, v. 53, n. 2, p. 141-151, 2001.

AMBROSE, J. A. *et al.* Angiographic progression of coronary artery and the development of myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**, v. 12, p. 56-62, 1988.

ANVISA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp>> Acesso em: 05 out. 2004.

ARMAGANIJAN, D.; BATLOUNI, M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. **Revista SOCESP**, v. 10, n. 6, 2000.

ASHBY, D. T. *et al.* Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 18, p. 1450-1455, 1998.

ASSMANN, G.; SCHULTE, H. The Prospective Cardiovascular Munster Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and relationship to coronary heart disease. **Am Heart J.**, v. 116, p. 1713-1724, 1988.

ASSMANN, G.; SCHULTE, H.; CULLEN, P. New and classical risk factors: The Münster Heart Study (PROCAM). **Eur J Med Res.**, v. 2, p. 237-242, 1997.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. CB36. Comitê Brasileiro de Análises Clínicas e Diagnósticos *in vitro*. Rio de Janeiro, 2002. p. 19.

AUSTIN, M. A. *et al.* Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. **JAMA**, v. 260, p. 1917-1921, 1988.

BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. **Diabetes**, v. 48, p. 1-9, 1999.

BENOWITZ, N. L.; FITZGERALD, G. A.; WILSON, M. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. **J Am Coll Cardiol**, v. 22, p. 1159-1167, 1993.

BENOWITZ, N. L.; GOURLAY, S. G. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. **J Am Coll Cardiol**, v. 29, p. 1422-1431, 1997.

BERG, K. *et al.* Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. **Clin Genet**, v. 52, p. 254-261, 1997.

BERLINER, J. A.; HEINECKE, J. W. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 20, n. 5, p. 707-726, 1996.

BOLOG, R. M. *et al.* Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.**, v. 32, p. 107-114, 1998.

BONAW, R. O. *et al.* World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. **Circulation**, v. 106, p. 1602-1605, 2002.

BOSTOM, A. G. *et al.* A prospective investigation of Lp(a) detected by electrophoresis and cardiovascular in women. The *Framingham* Heart Study. **Circulation**, v. 90, p. 1688-1695, 1994.

_____. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men age 55 years or younger: a prospective study. **JAMA**, v. 276, p. 544-548, 1996.

BOUSHEY, C. J. *et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA**, v. 274, p. 1049-1057, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Plano de reorganização da atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *mellitus***. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em: 11 jun. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). TABNET/DATASUS. 2003. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10 maio 2004.

BREE, A. *et al.* Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. **Pharmacol Rev**, v. 54, p. 599-618, 2002.

_____. Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study. **Atherosclerosis**, v. 166, p. 369-377, 2003.

BROWN, S.A. *et al.* Influence of short term dietary cholesterol and fat on human plasma Lp(a) and LDL levels. **J Lipid Res**. V. 32, p. 1281-1288, 1991.

BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis? **Sci Am**, v. 251, p. 58-66, 1984.

BROWN, M. J. Science, medicine, and the future: Hypertension. **BMJ**, v. 314, p. 1258-1264, 1997.

BURCHFIEL, C. M. *et al.* Combined effects of HDL cholesterol, triglyceride, and total cholesterol concentrations on 18-year risk of atherosclerotic disease. **Circulation**, v. 92, p. 1430-1436, 1995.

CABEZAS, A. M.; RODRÍGUEZ, J. E. F. B. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. **Rev. Cubana Invest Biomed**, v. 18, n. 3, p. 155-168, 1999.

CANTIN, B. *et al.* Lipoprotein(a) is an independent risk factor for ischemic heart disease? **Am Coll Cardiol**, v. 31, p. 519-525, 1998.

CARMENA, R.; DURIEZ, P.; FRUCHART, J. C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, p. III-2-III-7, 2004.

CELERMAJER, D. S. *et al.* Cigarette smoking is associated with a dose dependent and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. **Circulation**, v. 88, p. 2149-2155, 1993.

CHAIT, A. *et al.* Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. **Am J Med.**, v. 94, p. 350-356, 1993.

CLARKSON, P. *et al.* Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. **Circulation**, v. 96, p. 3378-3383, 1997.

COCKERILL, G. *et al.* High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 15, p. 1987-1994, 1995.

COLDITZ, G. A. *et al.* A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. **Am J. Cardiol**, v. 68, n. 8, p. 838-839, 1991.

COMMITTEE REPORT. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3160, 2003.

CURB, J. D. *et al.* High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men. The Honolulu Heart Program. **Am J Epidemiol**, v. 160, p. 150-157, 2004.

D'ANGELO, A.; SELHUB, J. Homocysteine and thrombotic disease. **Blood**, v. 90, n. 1, p. 1-11, 1997.

DAVIGNON, J.; GANZ, P. Atherosclerosis: Evolving vascular biology and clinical implications. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, p. III-27-III-32, 2004.

DAVY, K. P.; HALL, J. E. Obesity and hypertension: two epidemics or one? **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 286, p. 803-813, 2004.

DEAN, A.G. *et al.* Epi Info 2002, a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, ME, NT, 2000 and XP computers. **Centers for Disease Control and Prevention**, Atlanta, Georgia, USA, 2002.

DESPRÉS, J. P.; LEMIEUX, I.; PRUD'HOMME, D. Treatment of obesity: need focus on high risk abdominally obese patients. **BMJ**, v. 322, p. 716-720, 2001.

DIRETRIZES PARA CARDIOLOGISTAS SOBRE EXCESSO DE PESO E DOENÇA CARDIOVASCULAR DOS DEPARTAMENTOS DE ATEROSCLEROSE, CARDIOLOGIA CLÍNICA E FUNCOR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arq Bras Cardiol**, v. 78, suppl 1, p. 1-14, 2002.

DOUWNS, J. R. *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. **JAMA**, v. 279, p.1615-1622, 1998.

DURAND, P. *et al.* Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Laboratory Investigation**, v. 81, n. 5, p. 645-672, 2001.

DZAU, V. J. Markers of malign across the cardiovascular continuum. Interpretation and applications. **Circulation**, v. 109, suppl. IV, p. IV-1-IV-2, 2004.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULT (NCEP II). **Circulation**, v. 89, p. 1329-1345, 1994.

EYRE, H.; KAHN, R.; ROBERTSON, R. And the ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. **Circulation**, v. 109, p. 3244-3255, 2004.

FALCON, C. R. Hiperhomocisteinemia moderada y atherothrombosis. **Artículo Especial Medicina**, Buenos Aires, v. 58, p. 511-514, 1998.

FARACI, F. M. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. **Arterioscl Thromb Vasc Biol**, v. 23, p. 371-373, 2003.

FERGUSON, N. *et al.* Generation and initial characterization of a novel polyclonal antibody direct against homocysteine thiolactone-modified low density lipoprotein. **Journal of lipid Research**, v. 39, p. 925-933, 1998.

FORD, E. S. *et al.* Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, p. 59-70, 2002.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Dislipidemia e prevenção primária da doença coronária aterosclerótica. **Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo**, v. 6, n. 5, p. 610-616, 1996.

FORTI, N. *et al.* Alterações genéticas e colesterolemia: recentes estudos brasileiros. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 5, p. 565-571, 2003.

FRICK, M. K. *et al.* Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipidemia; safety of treatment,

changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. **N Engl J Med**, v. 317, p. 1237-1245, 1987.

FRIEDLANDER, Y. *et al.* Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. **Circulation**, v. 97, p. 155-160, 1998.

FRUCHART, J. C. *et al.* New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. **Circulation**, v. 109, suppl III, p. 15-19, 2004.

FUSTER, V.; GOTTO, A. M. Risk Reduction. **Circulation**, v. 102, p. 94-102, 2000.

GANZIANO, J. M. *et al.* Fasting triglycerides high density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. **Circulation**, v. 96, p. 2520-2525, 1997.

GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S. The cholesterol quartet. **Science**, v. 292, p. 1310-1314, 2001.

GOMES-GARRE, D. *et al.* Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. **Hypertension**, v. 27, p. 885-892, 1996.

GRECH, E. D. *et al.* Family history as an independent risk factor of coronary artery disease. **Eur Heart J.**, v. 10, p. 1311-1315, 1992.

GRIFFIN, J. H. *et al.* High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and C activated protein C. **J Clin Invest**, v. 103, p. 219-227, 1999.

GRIFFIN, J. H.; FERNANDEZ, J. A.; DEGUCHI, H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. **Thromb Haemost**, v. 86, p. 386-394, 2001.

GRUNDY, S. M. *et al.* Primary prevention of coronary heart disease: guidance from *Framingham*: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association's Task Force on Risk Reduction. **Circulation**, v. 97, p. 1876-1887, 1998.

_____. Assessment of cardiovascular risk by use the multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. **Circulation**, v. 100, p.1481-1492, 1999a.

_____. Diabetes and Cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 100, p. 1134-1146, 1999b.

HAIM, M. *et al.* Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. **Circulation**, v. 100, p. 475-482, 1999.

HAN, T. S. *et al.* Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **BMJ**, v. 311, p.1401-1405, 1995.

HAVEL, R. J. Role of triglyceride-rich lipoprotein in progression of atherosclerosis. **Circulation**, v. 81. p. 694-696, 1990

HOLVOET, P. *et al.* Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, p. 844-848, 2001.

_____. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly. Findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 23, p. 1444-1448, 2003.

HOPKINS, P. N. *et al.* Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. **Am J Cardiol**, v. 62, p. 703-707, 1988.

HUGHES, J.R. *et al.* recent advances in pharmacotherapy of smoking. **JAMA**, v. 281, n. 1, p. 72-62, 1999.

ISO, H. *et al.* Serum total homocysteine concentrations in risk of stroke and its subtypes in Japanese. **Circulation**, v. 109, p. 2766-2772, 2004.

III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS E DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE DO DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, suppl. II, p.1-48, 2001.

IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **Arq Bras. Cardiol**, v. 82, suplemento IV, p. 1-14, 2004.

IWAO, S. *et al.* Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? **Obes Res.**, v. 9, n. 11, p. 685-695, 2001.

JANSON, J. J. *et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. **American Journal of Hypertension**, v. 15, p. 394-397, 2002.

JACKSON, R. *et al.* (WHO MONICA Project, and ARIC STUDY). Sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. **Cardiovasc Risk Factors**, v. 7, p. 43-54, 1997.

JANSSEN, I.; KATZMARYK, K. T.; ROSS, R. Body mass index, waist circumference, and health risk. **Arch Intern Med.**, v. 162, p. 2074-2079, 2002.

JARA-PRADO, A.; SANTAMARIA-delANGEL, A. Homocisteína: um novo factor de riesgo para desarrollar enfermedades vasculares. **Arch Neurocién**, v. 7, p. 43-50, 2002.

JEPPESEN, J. *et al.* Relation of high triglyceride-low HDL, cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: na 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 17, p. 1114-1120, 1997.

_____. Triglyceride concentrations and ischemic heart disease: an eight year follow-up in the Copenhagen male study. **Circulation**, v. 97, p. 1029-1036, 1998.

JIALAL, I.; DEVARAJ, S. Remnant lipoproteins: Measurement and clinical significance. **Clinical Chemistry**, v. 48, n. 2, p. 217-219, 2002.

JOUSILAHTI, P. *et al.* Body mass index, blood pressure, diabeste, and the risk of anti-hypertensive drug treatment: 12-year follow-up of middle-aged people eastern Finland. **J Hum Hypertens**, v. 9, p. 847-854, 1995.

_____. Parental history of premature coronary heart disease: an independent risk factor of myocardial infarction. **J Clin Epidemiol.**, v. 49, n. 5, p. 497-503, 1996.

_____. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. **Stroke**, v. 28, p. 1361-1366, 1997.

_____. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow-up study of 14.786 middle-age men and women in Finland. **Circulation**, v. 99, p. 1165-1172, 1999.

KANE, A. B.; KUMAR, V. Patologia ambiental e nutricional. In: COTRAN, R. *et al.* **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 10, p. 362-411.

KASSISKE, B. L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. **Am J Kidney Dis.**, v. 32, (suppl 3), p. S142-S156, 1998.

KAYSEN, G. A.; EISERICH, J. P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, p. 538-548, 2004.

KHAW, K. T.; BARRET-CONNOR, E. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. **American Journal of Epidemiology**, v. 123, n. 1, p. 59-66, 1986.

KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 52, n. 1, p. 11-34, 2000.

KNIGHT, E. L. *et al.* Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: A prospective study. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, p. 1897-1903, 2004.

KOGAN, A. *et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke, in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. **J. Chron Dis.**, v. 27, p. 345-364, 1974.

KRANZHOFFER, R. *et al.* Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. **Arterioscl Thromb Vasc Biol.**, v. 19, p. 1623-1629, 1999.

KRAUSS, R.M. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. **Am L Cardiol**, v.81, p. 13B-17B, 1998.

LAE, M. R.; WALD, N. J.; THOMPSON, S. G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? **B Heart J.**, v. 308, p. 367-372, 1994.

LAKATTA, E. G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. **Circulation**, v. 107, p. 490-497, 2003a.

_____. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular diseases enterprises. Part I: Aging arteries: A "set up" for vascular disease. **Circulation**. v. 107, p. 139-146, 2003b.

_____. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. **Circulation**, v. 107, p. 346-354, 2003c.

LAMARCHE, B. *et al.* Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart during a five-year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. **Circulation**, v. 94, p. 273-278, 1996.

LAMARCHE, B. *et al.* Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. **Circulation**, v. 95, p. 69-75, 1997.

LAWN, R. M. Lipoprotein(a) in heart disease. **Scientific Am**, v. 246, p. 26-32, 1992.

LERNER, D. J.; KANNEL, W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am Heart J**. v. 111, p. 383-390, 1986.

LEMIEUX, L. *et al.* Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? **Circulation**, v. 102, p. 179-184, 2000.

LEVY, D. *et al.* The progression from hypertension to congestive heart failure. **JAMA**, v. 275, p. 1557-1562, 1996.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. A inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, p. 1135-1143, 2002.

LIPID RESEARCH CLINIC PROGRAM. The lipid research clinic coronary primary prevention trial results I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. **JAMA**, v. 251, p. 351-364, 1984.

LIPID STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID). **N Engl J Med.**, v. 339, p. 1349-1357, 1998.

MAGALHÃES, C. C.; CHAGAS, A. C. P.; LUZ, P. L. da L. Importância do HDL-colesterol como preditor de risco para evitar eventos cardiovasculares. **Ver. Soc. Cardiol Estado de São Paulo**, v. 12, n. 4, p. 560-568, 2002.

MAGNUM, S. A.; KRAENOW, K. R.; NARDUCCI, A. Identifying at-risk patients through community pharmacy-based hypertension and stroke prevention screening projects. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 43, n. 1, p. 50-55, 2003.

MAHER, V. M. G. *et al.* Lp(a) and coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. **Atheroscler Thromb**, v. 11, p. 1520, 1991.

MALINOW, M. R.; BOSTON, A. G.; KRAUSS, R. M. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. **Circulation**, v. 99, p. 178-182, 1999.

MANJUNATH, G. *et al.* Level of kidney function as a risk factor for atherosclerosis cardiovascular outcomes in the community. The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities Study). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p. 47-55, 2003.

MANN, J. F. E. *et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. **Ann Intern Med.**, v. 134, p. 629-636, 2001.

MASSY, Z. A. Importance of homocysteine, lipoprotein(a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 15, n. 5, p. 81-91, 2000.

MEADE, T. W.; IMESON, J.; STIRLING, V. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. **Lancet**, v. 2, p. 986-988, 1987.

MEDINA, M. A.; URDIALES, J. L.; AMORES-SÁNCHEZ, M. I. Roles of homocysteine in cell metabolism – Review Article. **Eur J Biochem**, v. 26, p. 3871-3882, 2001.

MENOTTI, A.; SCANGA, M.; MORISI, G. Serum triglycerides in the prediction of coronary artery disease (na Italian experience). **Am J Cardiol**, v. 73, p. 29-32, 1994.

MINUZ, P. *et al.* Determinants of platelet activation in human essential hypertension. **Hypertension**, v. 43, p. 64-70, 2004.

MJOS, O. D. Lipid effects of smoking. **Am Heart J.**, v. 115, p. 272-275, 1988.

MORROW, J. D. *et al.* Increase in circulation products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. **N Engl J Med.**, v. 332, p. 1198-1203, 1995.

MOTOYAMA, T. *et al.* Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. **Am J Physiol**, v. 273, p. H1644-H1650, 1997.

MUDD, S. H. *et al.* Homocysteine and its disulfite derivatives. **Atheroscl Thromb Vasc Biol.**, v. 20, n. 7, p. 1704-1709, 2000.

MYERS, R. H. *et al.* Parental history is na independent risk factor for coronary artery disease: the *Framingham* Study. **Am Heart J.**, v. 120, n. 4, p. 963-969, 1990.

NASH, D. *et al.* Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. **JAMA**, v. 289, p. 1523-1532, 2003.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM REPORT OF THE EXPERT PANEL ON POPULATIONS STRATEGICS FOR BLOOD CHOLESTEROL REDUCTION. **Circulation**, v. 83, p. 2154, 1991.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE OBESITY EDUCATION, INITIATIVE EXPERT PANEL. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. **Obes Res**, v. 6, p. 51-209, 1998. (Citado na Tabela 04 – Anexos como (9 – NHLBI) e CLINICAL GUIDELINES ON THE IDENTIFICATION, EVALUATION, AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS).

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP REPORT ON PRIMARY REVENTION OF HYPERTENSION. **Arch Intern Med.**, v. 153, p. 186-208, 1993.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger principles of biochemistry**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002, p. 975

NEWBY, D. E. *et al.* Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking. Direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. **Circulation**, v. 103, p. 1936-1941, 2001.

NILSSON, L. *et al.* VLDL activation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression: involvement of the VLDL receptor. **J Lipid Res.**, v. 40, p. 913-919, 1999.

NISSEL, M.; NOMIKOS, G. G.; SVENSSON, T. H. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. **Pharmacol Toxicol**, v. 76, p. 157-162, 1995.

NOVAZZI, J. P.; RELVAS, W. G. M. Fumo e álcool: papel na doença cardiovascular. **Revista SOCESP**, v. 10, n. 6, p. 811-818, 2000.

NYGARD, M. D. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. **JAMA**, v. 274, n. 19, p. 1526-1533, 1995.

NÿGARD, O. *et al.* Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med.**, v. 337, p. 230-236, 1997.

OWEN, W. F.; LOWRIE, E. G. E-reactive protein as na outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v. 54, p. 627-636, 1998.

PALMER, L. J. Lossening the Cuff. Important new advances in modeling antihypertensive treatment effects in genetic studies of hypertension. **Hypertension**, v. 41, p.197-198, 2003.

PANCHARUNITI, N. *et al.* Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. **Am J Clin Nutr.**, v. 59, p. 940-948, 1994.

PODDAR, R. *et al.* Homocysteine inducus expresión and secretion of Monocyte Chemoattactant Protein-1 and Interleukin-8 in human aortic endothelial cells. **Circulation**, v. 103, p. 2717-2723, 2001.

PRESCOTT, E. *et al.* Importance of light smoking and inhalation habits on risk of miocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12.149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. **J Epidemiol Community Health**, v. 56, p. 702-706, 2002.

RAJAGOPALAN, S. *et al.* Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contributions to alterations of vasomotor tone. **J Clin Invest.**, v. 97, p. 1916-1923, 1996.

RIDDEL, L. J. *et al.* Homocysteine levels in healthy New Zealanders and those with vascular disease. **New Zealand Medical Journal**, v. 112, p. 438-442, 1999.

RIDKER, P. M.; STAMPFER, M. J.; 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**, v. 285, p. 2481-2485, 2001.

RIFAI, N.; BACHORIK, P. S.; ALBERS, J. J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. (ed). **Tietz textbook of clinical chemistry**. 3. ed.Filadélfia: Saunders, 1999. p. 809-861.

ROBINS, S. J., COLLINS, D.; RUBINS, H. B. Relation of baseline lipids and lipid changes with gemfibrozil to cardiovascular endpoints in VA-High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). **Circulation**, v. 18, suppl I, p. I-238, 1999.

ROSINI, N.; MACHADO, M. J. Níveis de homocisteína sérico em pacientes atendidos no Laboratório Verner Willrich em Brusque – SC. **NewsLab**, n. 46, p. 188-200, 2001.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med.**, v. 340, p. 115-126, 1999.

RUBINS, H. B. *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. For Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention trial Study Group. **N Engl J Med.**, v. 341, p. 410-418, 1999.

_____. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention (VA-HIT). **Circulation**, v. 103, p. 2828-2833, 2001.

SACKS, F. M. *et al.* the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. **N Engl J Med.**, v. 335, p. 1001-1009, 1996.

SANTOS, R. D.; MARANHÃO, R. C. Importância da lipoproteína (a) na aterosclerose. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 6, p. 723-727, 2000.

SARNAK, M. J. *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 108, p. 2154-2169, 2003.

SCANDINAVIAN SINVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S). **Lancet.**, v. 344, p. 1383-1385, 1994.

SCASTELLI, W. P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. **Am J Med.**, v. 76, p.1-12, 1984.

SCHOEN, F. J.; COTRAN, R. S. Vasos sangüíneos. In: COTRAN, R. S. *et al.* **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 12, p. 441-485.

SCHWARTZ, G. G. *et al.* Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, MIRACL. **JAMA**, v. 285, p. 1711-1718, 2001.

SEED, M. *et al.* Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. **N Engl J Med.**, v. 322, p. 1494-1499, 1990.

SEIDELL, J. A . et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. **Am J Nutr**, v. 45. p. 7, 1987.

SELTZER, C. C. Framingham study data and 'established wisdom' about cigarette smoking and coronary heart disease. **J Clin Epidemiol**, v. 42, p. 743-750, 1989.

SESSO, H. D. *et al.* Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk cardiovascular disease in men and women. **Circulation**, v. 104, p. 393-398, 2001.

SEVER, P. S. *et al.* ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. **Lancet.**, v. 361, p. 1149-1158, 2003.

SHEA, S. *et al.* Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 4, p. 793-801, 1984.

SHEPHERD, J. *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **N Engl J Med.**, v. 333, p. 1301-1307, 1995.

SHLIPAK, M. G. *et al.* Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 38, p. 705-711, 2001.

_____. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. **Circulation**, v. 107, p. 87-92, 2003.

SMITH, S. C. *et al.* Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. A scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. **Circulation**, v. 109, p. 3112-3121, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Campos do Jordão (SP), 2002. p. 32. Disponível em:<<http://www.sbh.org.br/documentos/index.asp>> Acesso em: 10 mar. 2004.

SOTNEY, C. M.; ENGBRETSON, T. O. Plasma homocysteine concentrations are positively associated with hostility and anger. **Life Sciences**, v. 66, n. 23, p. 2267-2275, 2000.

SPOZITO, A.; VACANTI, L. J., Novos fatores de risco para a doença cardiovascular. In: XAVIER, H.T. **Manual de dislipidemias e cardiometabolismo**. São Paulo: BBS Editora, 2004. Cap. 06. p. 107-125.

STAMLER, J.; DAVIGLUS, M. L.; GARSIDE, D. B. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. **JAMA**, v. 284, p. 311-318, 2000.

STAMPFER, M. J, et al., A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. **JAMA**, v. 276, p. 882-888, 1996.

STAMPFER, M. J.; RIDKER, P. M.; DZAU, V. J. Risk factor criteria. **Circulation**, v. 109, suppl. IV, p. IV-3-IV-5, 2004.

STANGER, O. *et al.* Hyperhomocyst(e)inemia and Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 162, p. 157-162, 2002.

_____. Consensus paper of the D.A.CH. – LIGA HOMOCYSTEIN ON A LOGICAL CLINICAL APPROACH WITH HOMOCYSTEINE, FOLIC ACID AND B VITAMINS FOR CARDIOVASCULAR AND THROMBOTIC DISORDERS – guidelines and recommendations. **J Kardiol.**, v. 10, p. 190-199, 2003.

STATSOFT, Inc. (1998). **STATISTICA for Windows {Computer program manual}**. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 2300 East 14th street, Tulsa, OK 74104, phone: (918) 749-1119, fax: (918) 749-2217, e-mail: info@stasoft.com. Disponível em: <<http://www.statsoft.com>>. Acesso em: 10 maio 2005.

SUK, S. H. *et al.* Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. **Stroke**, p. 1586-1591, 2003.

TADDEI, S. *et al.* Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. **Circulation**, v. 97, p. 2222-2229, 1998.

TANNE, D. *et al.* Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. **Stroke**, v. 34, p. 632-636, 2003.

TANUS-SANTOS, J. E. *et al.* Endothelin ETA receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 396, n. 1, p. 33-37, 2000.

TAYLOR JR., L. M. *et al.* The association of elevated plasma homocysteine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. **J Vasc Surg.**, v. 13, p. 128-136, 1991.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of *Diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3160- 3167, 2003. (Citado como: COMMITTE REPORT).

THE SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997, NIH publication 98 – 4080.

TOSHIMA, S. *et al.* Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 20, p. 2243-2247, 2000.

TSIOUFIS, C. *et al.* Relationships between new risk and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. **American Journal of hypertension**, v. 15, p. 600-604, 2002.

TUMMALA, P. E. *et al.* Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. **Circulation**, v. 100, p. 1223-1229, 1999.

TURATTI, J. M.; GOMES, R. A. R.; ATHIÉ, I. Óleos e gorduras e suas implicações na saúde humana. In: **LIPÍDEOS: aspectos funcionais e novas tendências**. Campinas: Centro de Comunicação e Transferência de Conhecimento, 2002. Cap. 1, p. 1-14.

UELAND, P. M. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. **Clin Chem.**, v. 41, p. 340-342, 1995.

UTERMANN , G. The mysteries of lipoproteins (a). **Science**, p. 904-910, 1999.

VANDER, A. J. Chronic effects of lead on the renin-angiotensin system. **Environ Health Perspect**, v. 78, p. 77-83, 1988.

WALLDIUS, G. *et al.* High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study. **Lancet**, v. 358, p. 2026-2033, 2001.

WANG, T. J. *et al.* Carotid intima-media thickness is associated with premature parenteral coronary heart disease. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 572, 2003.

WILSON, P. W. F.; CASTELLI, W. P.; KANNEL, W. B. Coronary risk prediction in adults: the Framingham Herath study. **Am J Cardiol**, v. 59, p. 91-94, 1987.

WILSON, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, p. 1837-1847, 1998.

WOLF, G.; HABERSTROH, U.; NEILSON, E. G. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen murine mesangial cells. **Am J Pathol**, v. 140, p. 95-107, 1992.

WOO, J.; CANNON, D. C. Intermediários metabólicos e íons inorgânicos. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 18. ed. São Paulo: Manoele, 1995. Cap. 8, p. 159-195.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disponível em:<<http://www.who.int/dietphysicalactivity/>> Acesso em: 05 out. 2004.

XAVIER, H. T. Dislipidemia e trombose: importante associação de risco para a instabilização da placa aterosclerótica. **Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo**, v. 12, n. 4, p. 606-612, 2002.

YOUNGER, J. Family history is important in estimating coronary risk. Letters. **BMJ**, v. 321, p. 448, 2000.

YUDKIN, J. S. *et al.* C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arterioscl Thromb Vasc Biol.**, v. 19, p. 972-978, 1999.

YUHANNA, I. S. *et al.* High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. **Nature Medicine**, v. 7, p. 853-857, 2001.

OBRAS RECOMENDADAS

GODFREYSEN, N. S. *et al.* Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. **J Epidemiol Community Health**, v. 57, p. 412-416, 2003.

GRUNDY, S. M. *et al.* for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation**, v. 110, p. 227-239, 2004.

HEINONEN, O. P. *et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in Helsinki Heart Study. **Circulation**, v. 85, p. 37-45, 1992.

SCHÄCHNINGER, V. *et al.* A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. **Circulation**, v. 100, p. 1502-1508, 1999.

SCHUMANN, G. B.; SCHWEITZER, S. C. Exame de urina. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 18. ed. São Paulo: Manole, 1995. p. 443-513.

VAIKKILAINEN, J. *et al.* Endothelial dysfunction in men with small LDL Particles. **Circulation**, v. 102, p. 716-721, 2000.

ANEXOS

ANEXO A	- Ata de Reunião do Conselho Municipal de Saúde.....	93
ANEXO B	- Aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Arquidiocesano Cônsul Carlos Renaux.....	94
ANEXO C	- Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.....	95
ANEXO D	- Tabelas.....	96

ANEXO A

Ata de Reunião do Conselho Municipal de Saúde

ANEXO B

Parecer da Comissão de Ética do Hospital
Arquidiocesano Cônsul Carlos Renaux

ANEXO C

Parecer consubstânciado do Comitê de Ética em
Pesquisa com seres Humanos da Universidade
Federal de Santa Catarina

ANEXO D

Tabelas

Tabela 1 – Definição de Proteinúria e Microalbuminúria

URINA	NORMAL	MICROALBUMINÚRIA	ALBUMINÚRIA OU PROTEINÚRIA CLÍNICA
Proteína total:			
Urina de 24 h	< 300 mg/24h	NA	≥300 mg/24h
Amostra de urina	<30 mg/dl	NA	≥30 mg/dl
Proteína/creatinina em amostra de urina	<200mg/g	NA	≥200 mg/g
Albumina:			
Urina de 24 h	<30mg/24h	30-300 mg/24h	>300mg/24h
Amostra de urina	<3mg/dl	>3mg/dl	NA
Albumin/creatinina em amostra de urina	<17 mg/g (homem) <25mg/g (mulher)	17-250mg/g(homem) 25-355mg/g(mulher)	>250 mg/g (homem) >355 mg/g(mulher)

Fonte: National Kidney Foundaton (SARNAK, M. J., *Circulation*, p. 2154, 2003).

Nota: NA: Não aplicado.

Tabela 2 – Valores de referência dos lípides para indivíduos >20 anos de idade

LÍPIDES	VALORES (MG/DL)	CATEGORIA
Colesterol Total (CT)	< 200	Ótimo
	200 - 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100 - 129	Desejável
	130 - 159	Limítrofe
	160 - 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	< 40	Baixo
	> 60	Alto (ótimo)
Triacilglicerol	< 150	Ótimo
	150 - 200	Limítrofe
	200 - 499	Alto
	≥ 500	Muito alto

Fonte: III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Tabela 3 – Classificação de obesidade baseado no IMC

CLASSIFICAÇÃO	IMC (KG/M2)	RISCO DE CO-MORBIDADE
Normal	18,5 – 24,9	-
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Pouco aumentado
Obeso Classe I	30,0 – 34,9	Moderado
Obeso Classe II	35,0 – 39,9	Grave
Obeso Classe III	≥ - 40,0	Muito grave

Fonte: *Report of a WHO consultation*; NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education, Initiative Expert Panel).

Tabela 4 – Seleção de fatores de risco e biomarcadores para doença cardiovascular

FATOR DE RISCO/BIOMARCADOR	EXEMPLOS
Fatores de Risco Tradicionais	Tabagismo, hipertensão, intolerância a glicose, diabetes, hiperlipidemia (colesterol total, LDL-C, HDL, triacilglicerol), inatividade física, sexo masculino, idade.
Sinais Físicos	Obesidade, IMC, índice tornozelo/braquial, xantomas tuberoeruptivo.
Novos Biomarcadores Sangüíneos:	
Marcadores Lipídicos não-tradicionais	Lp(a), ApoA, ApoB, LDL-C pequena e densa.
Marcadores de Inflamação	PCR us, IL-6, IL-8, TNF, moléculas de adesão celular, CD40 ligante, MPO, SAA.
Marcadores de Hemostasia e Trombose	HCY, tPA/PAI-1, TAFI, fibrinogênio, D-dímero.
Marcadores de Oxidação	LDL-ox, glutathiona.
Biomarcadores Baseados em Imagem:	
Não-invasivos	Calcificação coronariana, imagem angiográfica por ressonância magnética.
Invasivos	Angiografia coronariana, ultrassom intravascular.

Fonte: STAMPFER, M. J.; RIDKER, P. M.; DZAU, V. J. Risk Factor Criteria. *Circulation*, v. 109, suppl IV, p. IV-3-IV-5, 2004.

Abreviaturas: Apo, apolipoproteínas; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCRus, Proteína C Reativa ultra-sensível; IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MPO, mieloperoxidase; LDL-ox, lipoproteína de baixa densidade oxidada; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio; SAA, amiloide sérico A; TAFI, inibidor do ativador de fibrinólise da trombina; TNF, fator de necrose tumoral; tPA, ativador tissular do plasminogênio.