

NOVOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR: ANÁLISE FOCADA NA FREQUÊNCIA CARDÍACA ELEVADA.

Mestrado Integrado em Medicina

2009/2010

Raquel Sofia Ribeiro Almeida

Orientador: Maria Sofia Nogueira Ribeiro e Freitas Cabral

Agradecimentos

Agradecimento especial à minha orientadora, Dra. Sofia Cabral, por ter aceite esta proposta e por todo o incentivo, disponibilidade, apoio e partilha de conhecimentos ao longo da elaboração deste trabalho.

Índice

Resumo/Abstract	iv
Índice de figuras	vi
Índice de tabelas.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vii
1. INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS.....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	2
3. DESENVOLVIMENTO	2
Preâmbulo	2
O que é um factor de risco?	3
O que sabemos sobre risco cardiovascular	4
Escala de risco	4
Novos marcadores de risco cardiovascular.....	8
i. Proteína C Reactiva	9
ii. Lipoproteína (a).....	10
iii. Homocisteína	11
iv. Doença periodontal	11
v. Contagem de leucócitos.....	12
vi. Glicemia de jejum.....	12
vii. <i>Score</i> de cálcio na Tomografia por Feixe de Electrões.....	13
viii. Espessamento da Íntima-Média Carotídea	13
ix. Índice Tornozelo-Braquial	14
x. Frequência Cardíaca.....	15
4. CONCLUSÃO	27
5. BIBLIOGRAFIA.....	28

Resumo

A mortalidade associada à doença cardiovascular tem vindo a diminuir ao longo das últimas décadas, muito à custa da evolução de tratamentos tendencialmente mais invasivos. No entanto, a morbilidade associada a esta patologia é cada vez mais um ónus para os sistemas de saúde do mundo desenvolvido.

Quando se fala em doença cardiovascular é inevitável não pensar na sua prevenção primária, nos “tradicionais” factores de risco a ela associados (hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e dislipidemia, entre outros) e nas escalas actualmente usadas para “classificar” os indivíduos quanto ao risco de eventos cardiovasculares. Entretanto nem tudo pode ser explicado pelos “tradicionais” factores de risco e actualmente existe uma busca por “novos” marcadores de risco cardiovascular que forneçam dados clínicos valiosos sobre os mecanismos subjacentes da doença e que venham a ser utilizados para redireccionar os cuidados médicos. A maioria dos factores de risco emergentes está envolta em controvérsia no que diz respeito à sua aplicação e utilidade na prática clínica, à excepção da elevação da frequência cardíaca. Esta é considerada não apenas um marcador válido mas, provavelmente, também um determinante independente de complicações cardiovasculares. Recentes estudos demonstram os benefícios da redução da frequência cardíaca de repouso. Novos fármacos podem permitir a consolidação da ideia de que é importante medir a frequência cardíaca de repouso em todos os doentes, tanto quanto é importante medir a pressão arterial, principalmente no que diz respeito a avaliação do risco de doença cardiovascular.

Palavras - chave: avaliação do risco cardiovascular; novos marcadores de risco cardiovascular; frequência cardíaca.

Abstract

Cardiovascular mortality has declined over recent decades, much at the expense of the development in progressively more invasive treatments.

However, the burden of cardiovascular disease is an increasingly weight on health systems in the developed world.

When it comes to cardiovascular disease it is inevitable not to consider primary prevention measures, the so called "traditional" risk factors (hypertension, *diabetes mellitus* and dyslipidemia, among others) linked to it and the scores currently used in the assessment of global cardiovascular risk. Yet, not everything can be explained by "traditional" risk factors and there is currently a search for novel cardiovascular risk markers that might provide valuable clinical data about the underlying mechanisms of the disease, which might be used to redirect health care. Most of the emerging risk factors are controversial when it comes to their application and usefulness in clinical practice, with the exception of elevated heart rate. This last one is considered not only a valuable marker, but probably also an independent determinant of cardiovascular complications. Recent studies show the benefits of reducing resting heart rate. New drugs may reinforce the concept that it is important to measure resting heart rate in all patients, as much as it is important to measure blood pressure, especially in regard to the assessment of cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular risk assessment; novel cardiovascular risk markers; heart rate.

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1 – Sobrevida e variação da frequência cardíaca (<i>in</i> Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008)	16
Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos promovidos pela elevação da frequência cardíaca (adaptado de Arnold, Fitchett et al. 2008).	20
Figura 3 – Tensão tangencial (<i>in</i> Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).	21
Figura 4 - Efeito aterogénico da elevação da frequência cardíaca (<i>in</i> Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).	22

Índice de tabelas

	Pág.
Tabela I – Características de algumas escalas de risco cardiovascular (adaptado de Cooney MT 2009).	6
Tabela II – Critérios de avaliação do valor clínico de um novo factor de risco (adaptado de Cooney MT 2009).	7

Lista de abreviaturas

AIT	Acidente Isquémico Transitório
ATP	<i>Adult Treatment Panel III</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BEAUTIfUL	morBidity-mortality EvAlUaTion of the <i>If</i> inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction
DAC	Doença Arterial Coronária
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EBT	Electron Beam Tomography
EIM carotídea	Espessamento da Intima-Média Carotídea
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FC	Frequência Cardíaca
FDA	Food and Drugs Administration
HDL	High-Density Lipoprotein
HTA	Hipertensão Arterial
<i>If</i>	<i>funny current</i> – corrente de pacemaker
IMC	Índice de Massa Corporal
ITB	Índice Tornozelo-Braquial
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LDL	Low Density Lipoprotein
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Munster</i>
QTc	Intervalo QT corrigido
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
VALSIM	Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

1. INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

Com o objectivo de identificar áreas que poderão merecer alguma reflexão, a presente revisão aprofunda questões controversas na pesquisa e avaliação do risco cardiovascular. Numa primeira parte são referidos os “tradicionais” factores de risco cardiovascular e alguns dos meios usados para classificar a população geral quanto ao risco de doença cardiovascular (DCV). A DCV é aqui considerada como uma junção de doença arterial coronária nas suas diversas apresentações clínicas (angina de esforço, angina instável, enfarte agudo do miocárdio), eventos cerebrovasculares (Acidente Vascular Cerebral [AVC] isquémico ou hemorrágico e acidente isquémico transitório [AIT]), doença arterial periférica (claudicação intermitente) e insuficiência cardíaca, tal como o *Framingham Heart Study* a define.

Numa segunda parte, são contempladas considerações actuais e perspectivas futuras relativamente aos marcadores de risco cardiovascular emergentes como a Proteína C Reactiva (PCR) e outros marcadores de inflamação, a lipoproteína (a), a homocisteína, a glicemia de jejum, a avaliação da calcificação das artérias coronárias e do espessamento da intima-média carotídea (EIM carotídea), o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) e finalmente a elevação da frequência cardíaca, sendo esta última apreciada com mais detalhe.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados electrónicas como a MEDLINE® e Current Contents®, com introdução das palavras-chave “heart rate” e “cardiovascular risk”, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação. Foram também consultadas recomendações de sociedades médicas, entre as quais a *European Society of Cardiology*, *European Society of Hypertension* e *U.S. Preventive Services Task Force*.

3. DESENVOLVIMENTO

PREÂMBULO

Antes de 1990, as doenças infecciosas e a desnutrição eram as causas mais comuns de morte em todo o mundo. Actualmente, as DCV ocuparam esse lugar sendo responsáveis por quase 32% das mortes em mulheres e 27% em homens, de acordo com dados colhidos em 2004. Segundo as estimativas da OMS, em 2005 morreram 17,5 milhões de pessoas por DCV, o que corresponde a 30% do total de mortes (Association 2009). Esta transição epidemiológica foi determinada pela industrialização, urbanização e pelas mudanças nos hábitos de vida que ocorreram em todo o mundo, fenómeno este transversal a todas as raças, grupos étnicos e culturas, durante o século XX. A variação global das taxas de DCV está associada a variações temporais e regionais nos comportamentos e factores de risco conhecidos. Em Portugal houve um decréscimo gradual na taxa de mortalidade por DCV de 44,2% em 1990 para 32,3% em 2008 no entanto, a DCV permanece no topo da lista de causa de morte (Estatística 2008). De entre as mortes cardiovasculares, 23% devem-se a doença cardíaca isquémica, com destaque para as Síndromes Coronárias Agudas (SCA) (Santos JF 2009).

As actuais previsões epidemiológicas mostram que o mundo está a caminhar para um “tsunami vascular” com proporções de pandemia. O número de pessoas com alto risco de DCV está a aumentar; estudos recentes sugerem que apenas 2-7% da população geral não tem nenhum factor de risco

cardiovascular e mais de 70% dos indivíduos têm múltiplos factores de risco (Dahlöf 2010).

Os factores de risco raramente ocorrem isolados. Pelo contrário, tendem a agrupar-se em indivíduos e interagem sinergicamente para aumentar o risco total. Enquanto num dos extremos do espectro, a presença de um factor de risco acarreta um aumento de quatro vezes do risco de eventos vasculares, no outro extremo a presença de cinco condiciona um aumento de 60 vezes desse risco (Kannel 1976; Wilson PW 1999). A maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com aumento modesto, e frequentemente despercebido, de múltiplos factores de risco cardiovascular ao invés de um grande aumento de um único factor e por conseguinte para muitos a morte é a primeira manifestação de DCV.

O QUE É UM FACTOR DE RISCO?

Um factor de risco pode ser definido como uma exposição ambiental, uma característica inata ou adquirida, um comportamento ou estilo de vida que, segundo evidência epidemiológica, está associado a maior probabilidade de desenvolver uma doença específica.

Um marcador de risco, diferente de factor de risco, não tem uma relação directa de causa-efeito na doença. Pode ser um interveniente em processos biológicos importantes ou servir como marcador de doença subclínica e, em oposição ao processo que ele representa, geralmente não é um bom alvo terapêutico (Wang 2008). Os marcadores de risco são úteis se melhorarem a capacidade de prever o risco e para tal é necessário mas não suficiente o estabelecimento de uma associação estatisticamente significativa. Na verdade, mesmo quando a associação estatística é forte, não há garantia de que este irá facilitar a predição do risco a nível individual. Para avaliar a precisão preditiva, os investigadores geralmente examinam se o marcador de risco melhora a discriminação e calibração dos modelos de risco (Wang 2008).

O QUE SABEMOS SOBRE RISCO CARDIOVASCULAR

É amplamente aceite que a idade, sexo, pressão arterial elevada, tabagismo, dislipidemia e a diabetes mellitus (DM) são os principais factores de risco para o desenvolvimento de DCV (D'Agostino RB Sr 2008). Também é reconhecido que os factores de risco se agrupam e interagem entre si para incrementar o risco com um efeito sinérgico e não apenas aditivo.

O *National Heart, Lung, and Blood Institute of the US National Institutes of Health* lista oito factores de risco para doença cardíaca e AVC, seis dos quais são modificáveis. Três destes factores de risco modificáveis estão associados com o que poderíamos chamar de factores biológicos. Eles são a hipertensão arterial (HTA), a DM e a hipercolesterolemia. Três outros listados como modificáveis podem ser considerados factores associados ao estilo de vida e incluem o tabagismo, a inactividade física e a obesidade. Os dois factores não-modificáveis são a idade (homens ≥ 45 anos; mulheres ≥ 55 anos) e história familiar precoce de doença cardíaca ou AVC.

Segundo a Declaração de Luxemburgo de 25 de Junho de 2005, as políticas nacionais e internacionais para promoção da saúde cardiovascular devem fomentar intervenções na comunidade que promovam cessação tabágica, actividade física (pelo menos 30 minutos por dia), alimentação saudável, diminuição do excesso de peso, pressão arterial inferior a 140/90 mmHg e colesterol total inferior a 200mg/dl (Graham I 2007).

ESCALAS DE RISCO

Nos últimos 50 anos, foram desenvolvidos modelos de risco diferentes, a maioria baseados em estudos de *coorte* prospectivos, com o objectivo de produzir escalas para estimar a probabilidade de desenvolver DCV em períodos de tempo pré-definidos. O principal objectivo destas escalas de risco cardiovascular é a estratificação dos doentes em categorias que tenham significado na prática clínica.

A escala de *Framingham* foi desenvolvida com base no *Framingham Heart Study*, um estudo prospectivo iniciado em 1949 que avaliou, durante 50 anos, a pressão arterial, perfil lipídico, tabagismo e outras características de 5.300 indivíduos, de diferentes etnias, com idades entre os 30 e 74 anos. Os

dados foram usados para calcular o risco absoluto de eventos coronários fatais e não fatais em 10 anos (Mafrá Filipa 2008). A escala de risco de *Framingham* é provavelmente a mais conhecida e mais usada globalmente. No entanto, possui várias limitações, entre as quais se pode apontar a sua aplicabilidade à população europeia.

Com o projecto *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) desenvolveu-se um algoritmo para estratificação do risco cardiovascular (HEARTSCORE) que foi adoptado pela Sociedade Europeia de Cardiologia. Esta escala tem a vantagem de ser baseada em estudos epidemiológicos europeus, no entanto prediz apenas eventos cardiovasculares fatais, o que pode subestimar o risco cardiovascular global (D'Agostino RB Sr 2008).

Mais utilizada nos EUA é a escala baseada no *Adult Treatment Panel III* (ATP III). O algoritmo do ATP III usa um esquema de classificação baseado na escala de *Framingham* e, tal como outros, classifica os indivíduos como sendo de baixo, intermédio ou alto risco, o que corresponde respectivamente a um risco <10%, entre 10% e 20% e >20% de desenvolver doença arterial coronária (DAC) ao longo de um período de 10 anos (May A 2008).

Vários instrumentos têm sido formulados para predizer o risco de DAC, mas são poucas as ferramentas que predizem o risco de DCV. Por exemplo, o sistema de pontuação desenvolvido pelos investigadores do estudo *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) centra-se na ocorrência de eventos coronários agudos (Assmann G 2002).

Recentemente foi publicada a escala de risco *Reynolds* para estratificação de DCV em mulheres (Ridker PM 2007). Esta incorpora história familiar de DCV, PCR e hemoglobina A1c (em indivíduos com DM). Entretanto, tem algumas limitações já que foi desenvolvida especificamente em mulheres, não incluindo algumas das manifestações de DCV (como claudicação intermitente), e desconhece-se se pode ser aplicada a outras populações.

O termo "estimativa do risco total" é talvez impróprio, já que nenhum sistema de avaliação de risco acomoda todos os factores de risco conhecidos (Cooney MT 2009). Entretanto, a maioria das recomendações actuais defende a avaliação de múltiplas variáveis para estimar o risco de DCV e orientar a abordagem terapêutica (na tabela I estão alguns dos algoritmos mais usados para avaliação do risco cardiovascular).

Estudos recentes apontam novos marcadores de risco cardiovascular como importantes ferramentas na reestratificação da população. Todavia ainda é controversa a utilidade clínica destes novos marcadores (May A 2008).

Um novo factor de risco, quando adicionado aos tradicionais factores da escala de *Framingham*, deve reclassificar como sendo de alto risco uma proporção considerável dos indivíduos inicialmente considerados de risco intermédio para DCV. Essa reclassificação deve levar a uma abordagem clínica diferente da que seria esperada e deve ser eficaz na prevenção. Os critérios a que um novo factor de risco deve obedecer, para ser considerado útil na prática clínica, estão sumariados na tabela II (Helfand M 2009).

Tabela I - Características de algumas escalas de risco cardiovascular (adaptado de Cooney MT 2009)

	Framingham	SCORE	PROCAM	Reynolds Risk Score
Base de dados	Estudos prospectivos: <i>Framingham Heart Study</i> e <i>Framingham Offspring Stud</i> (a versão mais recente inclui ambos)	12 Estudos de <i>coorte</i> de 11 países europeus	Estudo prospectivo	Estudos randomizados controlados Mulheres: <i>Women's Health Study</i> Homens: <i>Physician's Health Study II</i>
Tipo de amostra e população	População geral, voluntários de Framingham, Massachusetts nos EUA	Maioritariamente amostras aleatórias da população geral, alguns grupos ocupacionais	Voluntários saudáveis – não aleatório	Mulheres: funcionárias dos Serviços de Saúde Homens: Médicos voluntários – não aleatório
Data da recolha de dados	1968-1971; 1971-1975; 1984-1987	1972-1991	1978-1995	Mulheres: 1993-1996 Homens: 1997
Tamanho da amostra	3,969 homens e 4,522 mulheres	117,098 homens e 88,080 mulheres	18,460 homens e 8,515 mulheres	24,558 mulheres e 10,724 homens
Métodos estatísticos	Cox (Weibull – versão mais recente)	Cox e Weibull	Cox e Weibull	Cox
Calcula	Risco de eventos coronários agudos em 10 anos Versão mais recente: Risco de DCV aguda em 10 anos	Mortalidade por DCV em 10 anos	2 Escalas diferentes calculam risco de eventos coronários major e de eventos cerebrais isquémicos, em 10 anos.	Risco de EAM, AVC, revascularização coronária ou morte cardiovascular
Faixa etária	30-75 anos	40-65 anos	20-75 anos	45-80 anos
Variáveis	Género, idade, colesterol total, colesterol HDL, PAS, tabagismo, diabetes, tratamento anti-hipertensor	Género, idade, colesterol total ou relação colesterol total/ HDL, PAS, tabagismo. Versões para uso em países de alto e baixo risco.	Idade, género, colesterol LDL e HDL, diabetes, tabagismo, PAS	Género, idade, PAS, tabagismo, hs-CRP, colesterol total e HDL, história familiar de EAM prematuro (<60 anos), HbA1C se diabético
Formatos	Folhas de pontuação simplificadas; gráficos coloridos foram criados para algumas <i>guidelines</i> ; calculador online; calculador portátil.	Gráficos codificados por cores; calculador online	Folhas de pontuação simples e calculador online	Calculador online
Desenvolvimentos	Última versão inclui a versão baseada apenas em valores não laboratoriais, que substitui lípidos por IMC.	Actualização da recalibração	Mudança recente nos métodos (Weibull) permite extensão da estimativa de risco a mulheres e a faixa etária mais alargada.	-
Recomendado por guidelines	NCEP, outras <i>guidelines</i> recomendam versões adaptadas.	Orientações europeias para prevenção de DCV	<i>Guidelines da International Task Force for Prevention of Coronary Disease</i>	-
Website	Calculador de risco disponível online e para download em: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm	Calculador de risco disponível online e para download em: www.heartscore.org	Calculadora de risco disponível online em: www.chd-taskforce.com/calculator	Calculadora Online: www.reynoldsriskscore.com
Validade interna - Discriminação	AUROC homens: 0,76 (0,75 a 0,78) AUROC mulheres: 0,79 (0,77 a 0,81)	AUROC alto risco: 0,80 (0,80 a 0,82) AUROC baixo risco: 0,75 (0,73 a 0,77)	AUROC 0,82 para eventos coronários AUROC 0,78 para isquemia cerebral	AUROC mulheres: 0.808 AUROC homens: 0.708
Validade interna - Calibração	HL homens: 13,48 HL mulheres: 7,79	Não especificado	Não especificado	HL mulheres: 0.62 HL homens: 12.9

AUROC = area under receiver operating characteristic curve; EAM = Enfarte Agudo do Miocárdio; Hb = hemoglobina; HDL = high-density lipoprotein; HL= Hosmer Lemeshow; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL = low-density lipoprotein; IMC = Índice de Massa Corporal; NCEP = National Cholesterol Education Program; PAS = Pressão Arterial Sistólica

Tabela II - Critérios de avaliação do valor clínico de um novo factor de risco (adaptado de Cooney MT 2009).

Para ser útil na reclassificação dos doentes considerados de risco intermédio para eventos coronários *major*, um novo factor de risco deve preencher os seguintes critérios:

1. Deve ser mensurável de forma fácil e confiável. As medidas clínicas, radiológicas ou laboratoriais devem ter valores de referência aceitáveis para a população geral.
2. Deve ser um factor de risco independente, para eventos coronários *major*, em indivíduos de risco intermédio, sem história de doença arterial coronária ou equivalente coronário, como doença cerebrovascular ou arterial periférica.
3. Quando atribuído a pessoas de risco intermediário, deve requalificar uma parte substancial delas como de alto risco.
4. Os indivíduos reclassificados como de alto risco devem receber uma abordagem diferente, e o novo tratamento deve diminuir o seu risco de doença arterial coronária.
5. Se 2 ou mais factores de risco fornecem informações prognósticas semelhantes, a escolha entre eles deve considerar a sua conveniência, disponibilidade, custo e segurança.

NOVOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Nem todos os que têm DCV são expostos a factores de risco convencionais e nem todos os indivíduos considerados de risco desenvolverão DCV. A título de exemplo, a elevação dos níveis de colesterol (colesterol total > 240 mg/dl), considerado factor de risco *major* para DAC, está muitas vezes ausente em indivíduos que desenvolvem DAC (Greenland P 2003). Estima-se que 10-20% dos que sofrem eventos cardiovasculares não têm factores de risco conhecidos e em cerca de 60% dos indivíduos reconhecem-se apenas pouco mais do que dois dos principais factores de risco para do desenvolvimento de DCV (May A 2008). Assim, o desenvolvimento de novos marcadores para o diagnóstico e prevenção da doença cardiovascular é uma meta importante para a saúde pública. O grande interesse nestes novos marcadores prende-se com o facto de ser necessário compreender melhor a biologia da doença, bem como explicar os casos que não podem ser justificados pelos factores de risco ditos “tradicionais” (Wang 2008).

Foram propostos mais de 100 marcadores de risco emergentes com potencial para melhorar a prevenção e estratificação da população. Entretanto, conferências de consenso, em 1998 (Grundy SM 2000) e 2002 (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection 2002) (Pearson TA 2003), recomendaram que estes novos marcadores não sejam usados até que hajam dados suficientes que validem a sua utilidade (Helfand M 2009).

Este número crescente de factores de risco cardiovascular é, na prática clínica, um problema para a estratificação da população e tratamento de indivíduos com DCV. Quantos mais factores de risco são considerados, mais difícil se torna a classificação, e menores são os grupos de doentes verdadeiramente comparáveis, nos quais os tratamentos e os resultados podem ser avaliados (Maas and Boger 2003). Outra agravante é o facto de muitos dos factores de risco cardiovascular actualmente conhecidos terem características sobreponíveis na sua patogenia, o que é bem exemplificado pela obesidade, HTA e DM que se somam na síndrome metabólica.

Segundo as recomendações da *U.S. Preventive Services Task Force*, as evidências actuais são insuficientes quanto às vantagens e desvantagens do

uso dos novos marcadores de risco de DCV para rastreio de populações assintomáticas, sem história de doença coronária. Estas recomendações basearam-se em revisões sistemáticas relativas a nove marcadores de risco “não-tradicionais”, nomeadamente PCR, ITB, contagem de leucócitos, glicose de jejum, doença periodontal, EIM carotídea, calcificação coronária avaliada por tomografia por feixe de electrões, homocisteína e lipoproteína (a) (Force 2009).

i. Proteína C Reactiva

A aterosclerose tem um papel fundamental na patogenia da DCV e como tal, a pesquisa de novos marcadores de DCV invariavelmente recai sobre moléculas implicadas nessa patogenia, nomeadamente mediadores inflamatórios e componentes da cascata da coagulação. A PCR, marcador sistémico de inflamação, foi apontada como interveniente directo na patogenia do dano vascular, o que é apoiado pela maioria dos dados experimentais. Este marcador de inflamação está independentemente associado a DCV e é referido em *guidelines* como útil na prevenção primária, apesar da sua utilidade preditiva ainda ser alvo de debate (May A 2008).

O uso da PCR para reclassificar os doentes com um risco de DCV entre 15-20%, é apoiado por muitos mas, algumas dúvidas permanecem. Por exemplo, a escala de risco de *Reynolds*, que inclui a PCR, não exhibe melhor calibração quando comparada a outros modelos baseados no algoritmo do ATP III. (Wang 2008) Também não é claro se a mensuração da PCR para orientar o tratamento seja mais benéfica do que a sua intensificação em todos os indivíduos de risco intermédio. Aliás, as medidas de intervenção que diminuem os valores de PCR (perda de peso, exercício, cessação tabágica, estatinas e fibratos) são já conhecidas por diminuírem também o risco de eventos coronários (Helfand M 2009). Entretanto, em Fevereiro deste ano, a FDA incluiu uma nova indicação para o uso de rosuvastatina - homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos sem história de DCV ou DM, com LDL abaixo de 130 mg/dL e PCR acima de 2 mg/L. Esta indicação tem como base os resultados do estudo JUPITER (Justification for the Use of Statins in

Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) e impõe algumas questões, nomeadamente se a PCR deve ser incluída no rastreio de indivíduos de baixo risco (o que não é apoiado pela maioria dos estudos) e qual a relação custo-eficácia dessa medida. Nas *guidelines* da ESC a PCR de alta sensibilidade é apenas usada para avaliação do risco de DCV prematura ou agressiva, especialmente quando há história familiar de DCV precoce. Antes da medição da PCR de alta sensibilidade se tornar uma prática de rotina, há uma série de questões com impacto sobre sua utilidade e custo-efetividade (Mosca 2002) (Kushner and Sehgal 2002). Segundo a *U.S. Preventive Services Task Force*, a vantagem da adição da PCR aos restantes factores de risco cardiovascular é incerta e não há dados suficientes que validem a abordagem terapêutica desta proteína na prevenção primária de DCV (Buckley, Fu et al. 2009).

ii. Lipoproteína (a)

A lipoproteína (a) é composta por LDL e apolipoproteína (a) (Apo [a] - responsável pelas suas características únicas). Esta partícula foi implicada como interveniente no processo de aterosclerose pelas suas propriedades pró-aterogénicas e pró-trombóticas (Kiechl and Willeit 2010).

Até à data não foi realizado nenhum estudo clínico randomizado sobre o efeito que a diminuição da lipoproteína (a) teria na prevenção de doença cardíaca isquémica. No entanto, resultados de estudos epidemiológicos, *in vitro*, com animais e genéticos apoiam uma associação causal entre o aumento de lipoproteína (a) e risco de DCV (Kamstrup 2010).

Apesar de a lipoproteína (a) ter interesse epidemiológico como um potencial marcador de risco, a maioria dos estudos mostraram pouca relevância na sua utilização para a avaliação do risco cardiovascular na prática clínica (Helfand M 2009).

iii. Homocisteína

Resultados consistentes de um grande número de estudos de *coorte* sustentam uma relação positiva entre hiper-homocisteinémia e risco de eventos cardiovasculares, porém o seu valor como marcador de risco de eventos coronários major é mais duvidoso (Helfand M 2009). Foi também sugerido que a elevação plasmática de homocisteína está meramente associada a défices nutricionais e baixo nível socioeconómico, ou que pode ser consequência e não a causa de DCV. Entretanto, a associação entre hiper-homocisteinémia geneticamente determinada e doença vascular indica que a elevação dos níveis deste aminoácido precede a DCV (Fong 2003).

A medição dos níveis de homocisteína deve limitar-se a indivíduos que apresentam aterosclerose em idade jovem ou em nível desproporcional aos factores de risco estabelecidos (Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci et al. 2008).

iv. Doença periodontal

A doença periodontal, sendo um estado de inflamação crónica, foi implicada na patogenia da aterosclerose e suas complicações. Este parece ser o ponto de união entre patologias tão distintas como a doença periodontal e a DCV. Vários estudos epidemiológicos avaliaram se as diferentes manifestações de doença periodontal (periodontite, perda de dentes, gengivite e perda óssea) são factores de risco independentes para DCV. Segundo uma meta-análise de Helfand e colaboradores (Helfand M 2009), a doença periodontal é um factor de risco independente, porém fraco, para DCV. São necessários mais estudos longitudinais para corroborar esta hipótese, que usem classificações mais uniformes de doença periodontal, com controlo para todos os possíveis factores confundidores e avaliação das vantagens que advêm do seu tratamento.

v. Contagem de leucócitos

A contagem de leucócitos é um marcador clássico de inflamação sistémica, amplamente disponível na prática clínica. Já foi sugerido por muitos como marcador de risco de DCV numa relação forte, consistente, dose-dependente e biologicamente plausível, que persiste após ajuste para vários factores de risco de doença coronária, incluindo o tabagismo. A contagem diferencial elevada, incluindo eosinófilos, neutrófilos e monócitos, também permite prever a incidência futura de DCV (Madjid, Awan et al. 2004). Segundo um estudo recente de Li e colaboradores (Li, Engstrom et al. 2010) sobre a relação entre leucocitose e o risco de eventos coronários e AVC, foi encontrada uma associação positiva, nos homens, entre leucocitose e eventos coronários, mas não com AVC. O aumento do risco persistiu após mais de 10 anos de *follow-up*, em jovens mas não em homens mais velhos.

Segundo a *U.S. Preventive Services Task Force*, não existem fundamentos suficientes que corroborem a associação entre DCV e leucocitose (Force 2009). É importante não esquecer que, sendo um marcador de inflamação sistémica, a leucocitose pode estar presente em inúmeros distúrbios não sendo portanto específica de DCV (o que também é válido para a PCR).

vi. Glicemia de jejum

A DM é um factor de risco cardiovascular tradicional e amplamente aceite, no entanto o risco relativo de DCV associado a pré-diabetes ainda é objecto de debate. A pré-diabetes, definida como glicose em jejum de 110 a 126 mg/dl, tem uma prevalência na população de 2,8% e em múltiplos estudos o risco relativo para AVC isquémico varia de 1,5 a 2,1 (Kissela and Air 2006). Segundo o estudo VALSIM, em Portugal a prevalência (ajustada para o sexo e idade) de uma glicose de jejum > 110 mg/dl é de 22,59%, o risco relativo de AVC associado a pré-diabetes está na ordem dos 2,71 e o risco relativo de doença coronária é de 2,113 (Fiuza, Cortez-Dias et al. 2008). Entretanto, segundo outros autores, as alterações da glicose de jejum e da tolerância oral

à glicose foram associadas a um aumento apenas modesto do risco de DCV (Ford, Zhao et al. 2010).

vii. Score de cálcio na Tomografia por Feixe de Electrões

A principal aplicação clínica da Tomografia por Feixe de Electrões (EBT), mais utilizada e reconhecida actualmente, é a detecção e respectiva quantificação do cálcio presente nas placas de aterosclerose das coronárias. Na utilização clínica do *score* de cálcio, faz-se a sua comparação com tabelas de percentil (obtidas a partir de indivíduos assintomáticos), permitindo assim a estratificação de risco cardiovascular.

Dados relativamente escassos, a partir de um pequeno número de estudos, e resultados inconsistentes entre estes grupos enfraqueceram a confiança neste factor (Helfand M 2009). Mais estudos de *coorte* de base populacional, relevantes para pessoas de risco intermediário, facilitariam o desenvolvimento de orientações definitivas sobre a triagem com o *score* de cálcio das coronárias.

viii. Espessamento da Íntima-Média Carotídea

O Espessamento da Íntima-Média (EIM) carotídea pode ser medido por métodos ecográficos. É um marcador de doença aterosclerótica e pode ser um índice usado na detecção de doença acelerada, mas subclínica. As suas vantagens assentam no facto de que é um método não invasivo, relativamente barato e passível de repetição sem efeitos laterais. Segundo Cobble et al (Cobble and Bale 2010), está associada a DCV e é um factor de risco independente para AVC e EAM. De acordo com o estudo de Kotsis et al (Kotsis VT, Pitiriga VCh et al. 2005), o EIM carotídea permitiu prever a presença de lesões coronárias significativas independentemente do perímetro abdominal, IMC, colesterol e glicemia, no entanto nem todos os estudos favorecem este conceito. Segundo Timoteo et al (Timoteo, Santos et al. 2009) o EIM carotídea

não é uma boa ferramenta para predizer a presença de doença coronária significativa.

Apesar dos dados controversos, a *U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement* (2009) considera que o EIM carotídea, quando adicionado aos factores de risco tradicionais, iria melhorar apenas de forma modesta a previsão de doença coronária subsequente entre os adultos saudáveis, especialmente nos homens, e não existe ainda informação disponível relativamente à sua prevalência ou aplicabilidade em indivíduos de risco intermédio para eventos coronários. Além disso, ainda não existem protocolos estandardizados para o seu uso regular na prática clínica já que os valores a ser usados como padrão não foram estabelecidos.

ix. Índice Tornozelo-Braquial

O ITB é um indicador de doença arterial periférica aterosclerótica envolvendo as grandes artérias dos membros inferiores. É calculado dividindo-se a pressão arterial sistólica nas artérias do tornozelo e pé pela maior das duas pressões sistólicas nos braços. Este valor é ≥ 1 em indivíduos normais e < 1 nos que possuem doença arterial periférica. Um índice < 0.5 é compatível com isquemia crítica.

Uma meta-análise recente concluiu que um ITB diminuído está associado a um aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, que é independente da escala de risco de *Framingham*. No entanto, devido a aspectos específicos da meta-análise, essa evidência não fornece uma determinação imparcial de que homens assintomáticos e sem doença vascular conhecida sejam reclassificados. Porém, aproximadamente 10% das mulheres consideradas de risco intermediário seriam reclassificadas como tendo risco elevado de doença arterial coronária (Force 2009).

x. Frequência Cardíaca

Estado da arte

Durante os últimos 20 anos, um número crescente de evidências, de ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, identificaram a elevação da frequência cardíaca (FC) de repouso como factor de risco independente para DCV. A elevação da FC está associada a aterosclerose e morbimortalidade cardiovascular, independentemente de outros factores de risco, nomeadamente idade, género, hipertensão, hiperlipidemia e DM (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008) (figura 1). Esta associação tem sido consistentemente observada em populações saudáveis entre homens e mulheres (embora em alguns estudos, a associação seja mais fraca nas mulheres), várias raças, hipertensos, indivíduos com doença arterial coronária (DAC) ou insuficiência cardíaca (Arnold, Fitchett et al. 2008)

Estima-se que um aumento de 10 batimentos por minuto (bpm) esteja associado a aumento de, pelo menos, 20% no risco de morte cardíaca. Esta relação é a mesma que a observada com um aumento de 10mmHg na pressão arterial sistólica (Perret-Guillaume, Joly et al. 2009).

Um estudo prospectivo recente de *coorte* (baseado nos dados do National FINRISK Study) demonstra claramente uma relação forte entre a elevação da FC basal e a ocorrência de DCV. A título de exemplo, uma FC de repouso superior a 90 bpm (comparativamente a uma de 60 bpm) foi associada a um risco quase duas vezes maior de mortalidade por DCV em homens e três vezes maior em mulheres. Este efeito foi independente e similar ao risco associado ao tabagismo (Cooney MT 2010).

As últimas orientações da ESH/ESC sugerem a inclusão da FC elevada na avaliação do perfil de risco cardiovascular de um indivíduo. Recentemente, a FC elevada de repouso foi incluída no *score* clínico da Cooper Clinic para o cálculo do risco de mortalidade por todas as causas, em homens. Nesse sistema, à FC elevada (bpm $\geq$ 80) foi atribuída a mesma pontuação que à HTA (2 pontos) (Palatini 2009). Os investigadores da escala de risco SCORE pretendem avaliar o benefício que esta variável pode trazer na estimativa do risco cardiovascular (Cooney MT 2010).

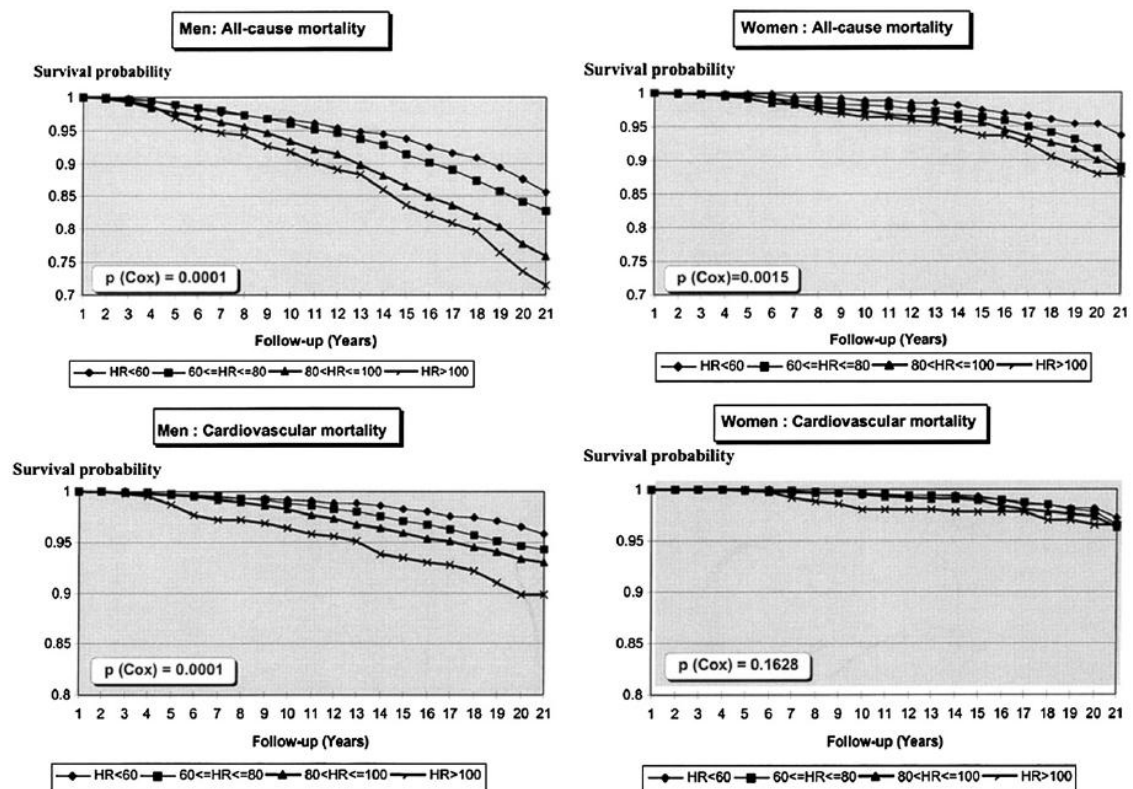


Figura 1 - Sobrevida e variação da FC. Os valores de p foram obtidos após ajuste para idade, PAS, PAD, colesterol, IMC, consumo de tabaco, actividade física, tratamento anti-hipertensor e história de EAM. Nos homens, a FC elevada foi associada a mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, enquanto nas mulheres, a associação foi observada apenas para a mortalidade por todas as causas. (in Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).

Em adultos normais, a FC depende da actividade de *pacemaker* das células do nó sinusal e varia constantemente sob influência de uma interacção complexa de diferentes variáveis (particularmente actividade parassimpática via nervo vago e simpática via eferentes torácicos que diminuem ou aumentam a FC, respectivamente).

A análise da variabilidade cardiovascular (variação da FC e pressão arterial) faculta informação acerca do controlo autonómico em condições normais e patológicas. A FC no electrocardiograma (ECG), calculada pelos intervalos R-R sucessivos, é o sinal cardiovascular mais simples para calcular a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), quer no domínio do tempo quer no da frequência. A análise espectral da VFC é usada frequentemente para explorar os padrões de modulação pelo sistema nervoso autónomo (SNA) (Valentini and Parati 2009). Vários estudos estão de acordo com a noção de que a diminuição da actividade vagal, medida pela VFC, é um factor de risco de mortalidade cardiovascular em populações de alto e baixo risco (Thayer, Yamamoto et al. 2009).

Entre os determinantes não modificáveis da FC destacam-se a idade, o género e a raça. A maioria dos estudos epidemiológicos demonstrou diminuição progressiva da FC de repouso com o envelhecimento (Valentini and Parati 2009). A FC máxima também diminui com a idade, independentemente de outros factores como o género e nível habitual de actividade física, o que está associado à diminuição progressiva da capacidade de exercício aeróbio (Valentini and Parati 2009). Ainda que o mecanismo exacto seja assunto de debate, estudos demonstram que o aumento da idade está também associado a diminuição da VFC (Thayer, Yamamoto et al. 2009). Quanto ao género, as mulheres geralmente têm uma FC de repouso superior à dos homens. Esta diferença, na faixa de 3 a 7 bpm, está presente em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, é aplicável a qualquer idade e, de acordo com alguns estudos, tende a aumentar com a idade (Valentini and Parati 2009). Ao contrário do que acontece para a idade e género, são poucos os estudos que avaliaram as diferenças raciais na FC basal e além disso, os dados são controversos.

Além dos determinantes não modificáveis supracitados, a variação circadiana da FC é influenciada por factores neuro-hormonais, postura e nível de actividade física. A FC é mais baixa durante o sono, sendo a diferença de cerca de 14 bpm (independentemente da idade). A ausência desta variação circadiana, ou seja, a não diminuição da frequência cardíaca durante o sono está associada a todas as causas de mortalidade, após ajuste para variáveis de enviesamento (Valentini and Parati 2009). A prática regular de exercício físico acarreta diminuição da FC durante o repouso e o exercício moderado, enquanto a FC durante o exercício máximo pode diminuir ou permanecer inalterada (Valentini and Parati 2009). Vários estudos sugerem que os exercícios para aumentar a resistência, além de também aumentarem a tolerância ao exercício, diminuem a FC de repouso, sem afectar de forma relevante a FC durante exercício máximo. Uma explicação sugerida para o fenómeno é a diminuição da actividade rítmica intrínseca, predominantemente parassimpática, e uma ligeira diminuição da contribuição do sistema nervoso simpático.

Interacção da FC com outras variáveis

Factores relacionados com o estilo de vida, nomeadamente stress, tabagismo, álcool e excesso de peso, também influenciam a FC de repouso. Estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais demonstraram repetidamente uma relação entre stress emocional, cognitivo ou físico e o risco de DCV, sendo que o sistema nervoso simpático parece ser interveniente fundamental nos distúrbios associados (Valentini and Parati 2009). Recentemente o estudo *Whitehall* mostrou que o stress laboral está associado a diminuição da VFC e esta diminuição é um factor de risco independente para morbimortalidade cardiovascular (Thayer, Yamamoto et al. 2009).

Foram descritos efeitos agudos e crónicos do tabagismo sobre a FC basal e VFC. Alguns estudos relatam que o tabaco prejudica a modulação da FC mediada pelo barorreflexo do seio carotídeo e, a longo prazo, a FC e pressão arterial têm valores superiores aos dos não fumadores. O mesmo é válido para os fumadores passivos, que também apresentam elevação da FC e diminuição da sua variabilidade (Valentini and Parati 2009). Minami et al.

mostraram que o tónus vagal aumentou após uma semana de cessação do tabagismo, num grupo de homens fumadores crónicos (Minami, Ishimitsu et al. 1999). Hayano et al. (Hayano, Yamada et al. 1990) relataram que tanto o tabagismo agudo quanto o crónico estão associados a diminuição do tónus vagal. Yotsukura et al. também relataram que os índices de tónus vagal aumentam no prazo de 24 h após cessação tabágica (Yotsukura, Koide et al. 1998). Assim, o tabagismo e a sua cessação têm efeitos imediatos e reversíveis no tónus vagal.

Actualmente, admite-se que o consumo moderado de álcool tem um efeito cardioprotector. O vinho tinto foi aventado como sendo melhor que outros, devido ao seu alto conteúdo em polifenóis. No entanto alguns estudos defendem que o efeito protector é secundário ao etanol e não a outros componentes (Valentini and Parati 2009). Em geral, a associação entre consumo de álcool e FC é dependente da dose. O consumo diário moderado tem efeito negligenciável sobre a FC e o sistema cardiovascular, com predomínio do efeito cardioprotector (principalmente por aumentar a sensibilidade periférica à insulina e o colesterol HDL) (O'Keefe, Bybee et al. 2007). Quando o consumo aumenta a protecção desaparece e o aumento da FC e pressão arterial causam dano cardiovascular.

O aumento da FC, devido a desequilíbrios da actividade do SNA, nomeadamente aumento da actividade simpática ou diminuição do tónus vagal, tem impacto nos mecanismos de contracção e perfusão cardíacos. No coração saudável, o aumento do metabolismo como resultado de aumento da função contráctil resulta em aumento do fluxo sanguíneo do miocárdio e, em menor grau, aumento da extracção de oxigénio. Quando o fluxo arterial coronário é insuficiente para satisfazer as necessidades do miocárdio, a função cardíaca sistólica e diastólica diminui na área afectada, tal como acontece na doença arterial coronária. Nesse contexto, o aumento da FC contribui não só para aumentar as necessidades de oxigénio do miocárdio, mas também para diminuir a pressão de perfusão dos vasos colaterais. Esse desequilíbrio pode levar ao desenvolvimento de isquemia, arritmias, disfunção ventricular, síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca ou morte súbita cardíaca (Arnold, Fitchett et al. 2008) (Figura 2).

A elevação prolongada da FC é responsável pelo aumento da síntese e dos níveis plasmáticos de noradrenalina. Este aumento da actividade simpática pode ter efeito citotóxico directo sobre os miócitos, com aumento da apoptose e efeitos deletérios sobre a remodelagem cardíaca (Arnold, Fitchett et al. 2008).

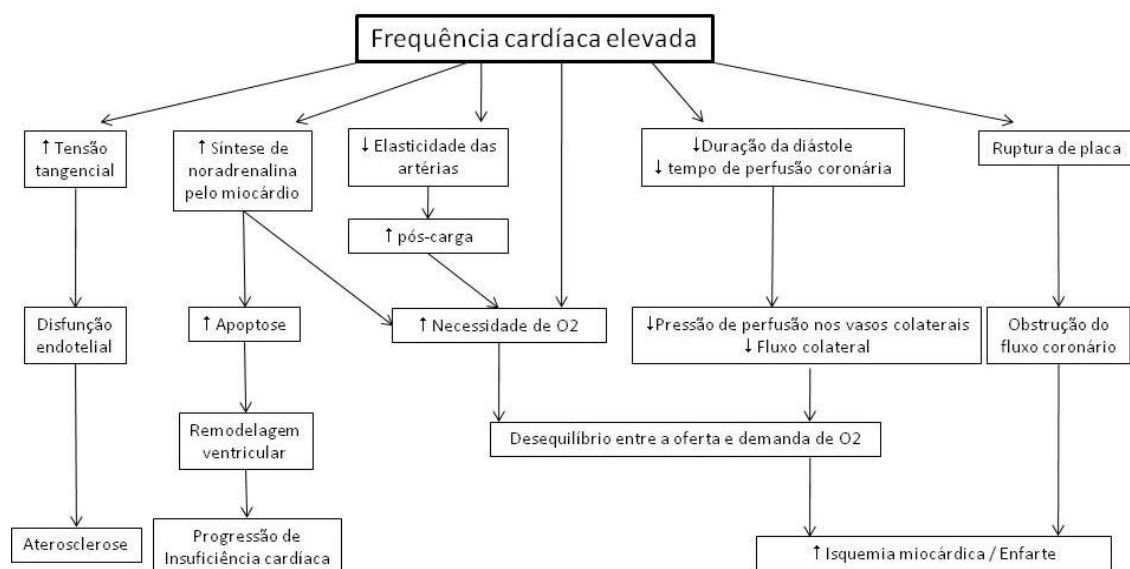


Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos promovidos pela elevação da frequência cardíaca (adaptado de Arnold, Fitchett et al. 2008).

Efeito “pró - aterosclerose” da elevação da frequência cardíaca

A associação entre a elevação da FC e a morbimortalidade cardiovascular é geralmente atribuída, como já referido, a desequilíbrios do SNA. Entretanto, existem mecanismos que associam a elevação da FC ao desenvolvimento de aterosclerose, e que são independentes do SNA.

A aterosclerose tem muitas vezes um padrão anatómico muito característico (Asakura and Karino 1990). Surpreendentemente, até agora poucas pessoas perguntaram porque é que um indivíduo tem doença das artérias coronárias que exige revascularização, enquanto as suas artérias mamárias estão livres da doença e podem servir como enxerto (Maas and Boger 2003). As lesões ateroscleróticas localizam-se preferencialmente na

vizinhança de pontos de ramificação, na parede externa das bifurcações e na parede interna de grandes curvaturas (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008). Isto ocorre porque as forças hemodinâmicas nos leitos vasculares têm um papel fundamental na predisposição de determinadas zonas à aterosclerose. Estas forças incluem a tensão tangencial gerada pelo fluxo sanguíneo e a tensão radial associada à pressão arterial.

Durante o ciclo cardíaco ocorrem variações no fluxo sanguíneo, na tensão tangencial e na geometria das artérias coronárias epicárdicas. Aquando da sístole os vasos epicárdicos exibem curvatura máxima, enquanto o fluxo sanguíneo e a tensão tangencial descem para valores mínimos. Na diástole a curvatura dos vasos diminui e os valores de tensão tangencial aumentam (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008). A tensão tangencial baixa ou oscilatória

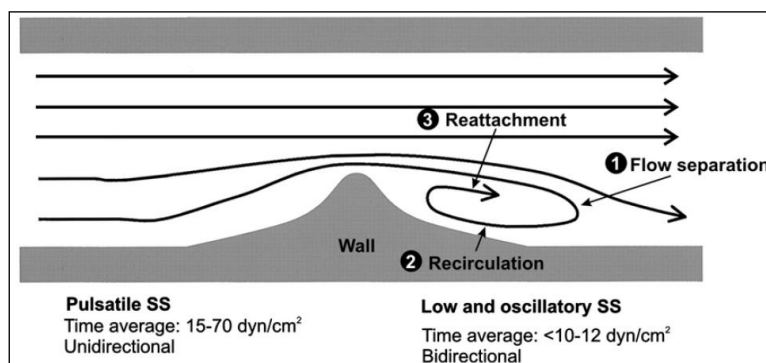


Figura 3 – A tensão tangencial em segmentos arteriais irregulares, onde se desenvolve fluxo secundário (1, 2 e 3 na figura), tem um padrão baixo e oscilatório (in Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).

(Figura 3) e a tensão radial elevada induzem dano endotelial. O endotélio sob stress liberta factores de crescimento e péptidos vasoconstritores, e está associado a aumento da agregação plaquetária e défice relativo de óxido nítrico. Estas alterações parecem aumentar o dano mecânico sobre o endotélio e todos os referidos factores são estímulos ao desenvolvimento de aterosclerose (Arnold, Fitchett et al. 2008).

Uma FC elevada aumenta a amplitude e a frequência da carga mecânica aplicada sobre a parede arterial (ou seja, hipertensão e tensão radial). Além disso, devido ao encurtamento relativo do tempo diastólico, a FC elevada aumenta o tempo total gasto em sístoles por minuto, prolongando assim a exposição do endotélio ao efeito aterogénico da tensão tangencial baixa ou oscilatória. Adicionalmente, uma FC elevada intensifica o movimento pulsátil do coração, aumentando assim a frequência com que a geometria das coronárias

se altera. Este efeito reforça as variações periódicas da tensão radial e tangencial ao longo do ciclo cardíaco. O aumento da carga mecânica, bem como a intensificação dos períodos de tensão tangencial baixa ou oscilatória, induz o crescimento de células de músculo liso e deposição de colagénio nos vasos, resultando em endurecimento vascular. Finalmente, todos estes processos conferem uma predisposição para a aterosclerose (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008) (Figura 4).

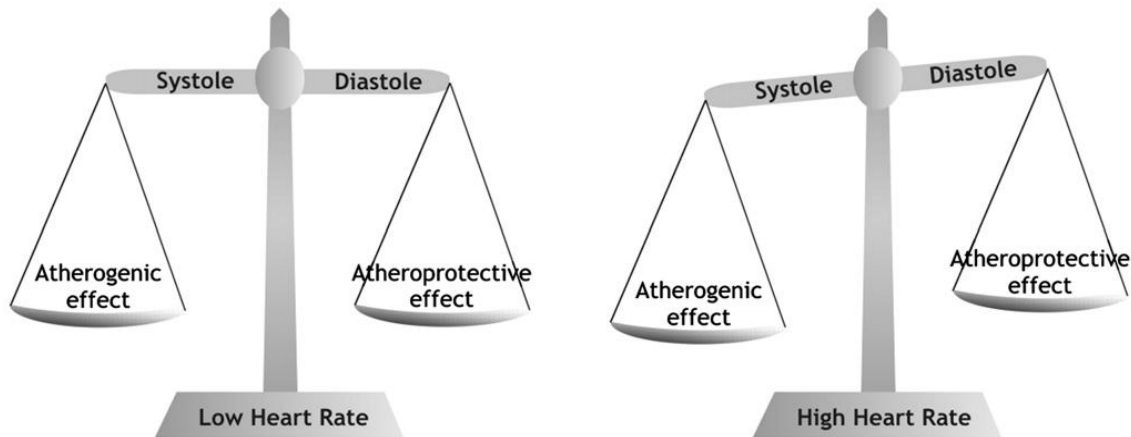


Figura 4 – Efeito aterogénico da elevação da FC: com frequências cardíacas baixas a diástole dura mais tempo que a sístole, o que compensa o efeito aterogénico da diminuição da tensão tangencial durante a sístole. À medida que a FC aumenta há encurtamento da diástole e o tempo total do período sistólico aumenta, o que, em regiões susceptíveis, favorece exposição do endotélio ao efeito aterogénico que a tensão tangencial exerce (*in* Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008)

Qual o limiar de frequência cardíaca associado a um aumento de risco de aterosclerose?

Em repouso, o termo FC normal engloba um amplo espectro de valores, entre 60 e 100 bpm. Contudo, a natureza dinâmica e modificável dos dados epidemiológicos confere aos intervalos de referência o mesmo dinamismo. Por exemplo, apesar de tradicionalmente o limiar de hipertensão para a pressão arterial sistólica e diastólica ter sido definido como 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente, novas evidências epidemiológicas levantaram questões quanto à necessidade de reconsiderar esses limites. Neste contexto, novos termos, como pressão sistólica e diastólica *borderline* na faixa de 130-140 e 85-

90 mmHg, respectivamente, foram introduzidas (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008). Da mesma forma, novos termos como FC de repouso elevada e baixa foram recentemente adoptados, não para substituir os termos clássicos de taquicardia e bradicardia mas, para estratificar o risco associado à FC basal (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).

Na maioria dos estudos epidemiológicos, consideram-se os indivíduos como tendo um ritmo cardíaco acelerado se pertencerem ao quintil superior da distribuição de FC, e neste grupo é observado um notável aumento do risco de morbilidade cardiovascular e/ou mortalidade, em comparação com os sujeitos de quintis inferiores. Em grande número de estudos, o limite do quintil situa-se entre 80 e 90 bpm (Palatini 2009).

Embora os valores oficiais que definem FC de repouso como sendo elevada sejam escassos, não há dúvida de que uma FC ≥ 90 bpm deve ser considerado anormal e potencialmente deletéria, especialmente em indivíduos do sexo masculino. FC entre 80 e 89 bpm podem ser consideradas como valores limítrofes (Palatini 2009) e uma FC de repouso baixa situa-se entre 60-80 bpm (Giannoglou, Chatzizisis et al. 2008).

Diminuição da frequência cardíaca - novo alvo terapêutico?

Segundo Levine, entre os mamíferos existe uma relação semilogarítmica inversa entre a sobrevida e a FC, e uma diminuição da FC média de 70 para 60 bpm iria prolongar a sobrevida dos 80 para 93,3 anos (Levine 1997). Seguindo esta ideia, outros autores referem que o endotélio vascular começa a envelhecer desde o primeiro batimento e para muitos não restam dúvidas de que um aumento da FC de repouso (acima de 70 bpm) está associado ao aparecimento de eventos cardiovasculares e reduz o tempo de vida em humanos (Thorin and Thorin-Trescases 2009).

Sendo a FC um determinante *major* do trabalho e consumo de oxigénio cardíaco, actualmente é amplamente aceite que os doentes com síndrome coronária aguda ou crónica sejam tratados de modo a que a FC seja diminuída. (Palatini 2009). As actuais opções para o tratamento da cardiopatia isquémica, que diminuem a FC, são os bloqueadores β e os bloqueadores dos canais de

cálcio (verapamil e diltiazem) que para além do efeito cronotrópico negativo encerram outros efeitos cardiovasculares e em outros sistemas, o que pode tornar intolerável a sua administração contínua.

Na procura de um agente que diminuísse especificamente a FC, sem efeitos hemodinâmicos associados, surgiu recentemente um novo fármaco, a ivabradina, um inibidor específico da corrente *If* (*funny current* – corrente de pacemaker).

A corrente *If* desempenha um papel fundamental na regulação do ritmo cardíaco. É uma corrente mista de sódio/potássio no sentido interno, localizada nos nós sinusal e aurículo-ventricular, que é activada durante a fase de hiperpolarização em que a voltagem da membrana celular é negativa. É influenciada pelo SNA e o bloqueio dos canais responsáveis pela corrente *If* altera a velocidade de despolarização diastólica espontânea da membrana celular.

A ivabradina bloqueia especificamente a corrente *If*, sem alterar o tempo de duração ou a amplitude do potencial de acção da membrana celular. Actua na parte interna da membrana e requer que os canais *If* estejam abertos. Sabe-se também que a sua acção é muito maior quando há correntes de dentro para fora da célula, sendo discreta quando as correntes são de fora para dentro, o que demonstra que o bloqueio que a ivabradina promove não é só dependente de voltagem ou do estado de abertura do canal (Sulfi and Timmis 2006).

A ivabradina promove uma redução da FC que é dose-dependente, com efeitos mínimos na contractilidade cardíaca, pressão arterial, condução intracardíaca e repolarização ventricular (Fox, Ford et al. 2008). Em dose terapêutica, a ivabradina não tem efeito electrocardiográfico a nível do intervalo PR ou QTc e, quando comparada com bloqueadores β (como o atenolol), o relaxamento miocárdico ocorre em menor extensão quer em repouso, quer durante exercício físico (Liang, Puri et al. 2009). Com este fármaco quanto maior a frequência de activação (*If*), maior é a FC e maior é o bloqueio exercido pela ivabradina (DiFrancesco and Camm 2004). A ausência de efeitos colaterais importantes é consequência da sua especificidade para o bloqueio da corrente *If* (Sulfi and Timmis 2006). Assim, a ivabradina é um novo agente que diminui a FC e tem enorme potencial para o controlo da angina estável, angina instável e insuficiência cardíaca, particularmente quando os

bloqueadores β e os antagonistas do cálcio estão contra-indicados ou não são tolerados pelos doentes (DiFrancesco and Borer 2007).

Segundo o recente estudo BEAUTIfUL (“morBidity-mortality EvAIUaTion of the *If* inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction”), em indivíduos com DAC e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, uma FC > 70bpm está associada ao aumento de 34% do risco de mortalidade cardiovascular, ao aumento de 53% do risco de admissão hospitalar por insuficiência cardíaca, ao aumento de 46% do risco de enfarte do miocárdio e ao aumento de 38% da probabilidade de necessidade de revascularização coronária (Fox, Ford et al. 2008).

É ainda desconhecida a eficácia, o risco e o benefício da diminuição farmacológica da FC numa população sem patologia cardíaca. Segundo Palatini, actualmente é prematuro pensar em diminuir farmacologicamente a FC basal de indivíduos saudáveis, mas o mesmo não será tão verdade no que diz respeito aos hipertensos e diabéticos (Palatini 2009). Nestes doentes, os bloqueadores β (comprovadamente benéficos no tratamento da insuficiência cardíaca e após EAM) têm repercussões a nível metabólico que limitam o seu uso. Foi mostrado que o propranolol diminui o colesterol HDL e a sensibilidade à insulina em 32%, efeito menos evidente mas ainda presente com bloqueadores β cardioselectivos como o metoprolol (-15%) ou pindolol (-22%) (Palatini 1999). Vários ensaios clínicos têm demonstrado que indivíduos hipertensos tratados com bloqueadores β tendem a ganhar mais peso em comparação com doentes sob outro tratamento anti-hipertensivo. Assim, os efeitos metabólicos dos bloqueadores β podem limitar a sua eficácia, pelo menos no que diz respeito à resistência à insulina e dislipidemia, na população de hipertensos (Palatini and Julius 2004). Neste sentido, são esperados novos estudos que estabeleçam o papel da ivabradina também no que diz respeito ao tratamento da HTA e DM.

Vários comportamentos e estilos de vida que estão associados quer a aumento da FC basal (stress, tabagismo), quer à sua diminuição (exercício físico, consumo de ácidos gordos ómega-3), podem ser modificados por medidas conservadoras. Em vários estudos estes factores estão associados a prolongamento da sobrevida (Lightwood and Glantz 1997) (Mozaffarian 2008). No entanto, as referidas medidas têm outros efeitos benéficos no sistema cardiovascular, o que não permite concluir que os benefícios resultem

directamente da diminuição da FC. Um benefício que seja resultado directo da diminuição da FC só pode ser avaliado em estudos randomizados controlados, daí a necessidade actual de considerar tal experimentação (Cooney MT 2010).

4. CONCLUSÃO

Embora a incidência absoluta e mortalidade das doenças cardiovasculares esteja a diminuir, os seus valores são ainda muito elevados e preocupantes.

Os factores de risco cardiovascular não devem ser considerados uma constante; o seguimento a longo prazo da população actual pode levar a resultados surpreendentes e, em populações onde os "velhos" factores de risco foram abordados por medidas terapêuticas, outros factores de risco podem ganhar importância.

Esta busca por “novos” marcadores de risco cardiovascular fornece dados clínicos valiosos sobre os mecanismos subjacentes da doença e espera-se que venham a ser utilizados para redireccionar os cuidados médicos. Contudo, é importante reconhecer que o estudo de marcadores para compreender melhor o mecanismo da DCV é bem diferente da identificação de marcadores potencialmente úteis na prática clínica. De facto, a maioria dos marcadores citados não está pronta para uso clínico de rotina, com excepção da elevação da FC.

Pela primeira vez, a elevação da FC é considerada por recomendações internacionais oficiais como factor de risco independente e como potencial alvo de terapia farmacológica, especialmente em doentes de alto risco, o que abre novas possibilidades na prevenção cardiovascular. As recomendações de 2007 da ESH/ESC ainda levantam algumas questões sobre a utilidade clínica de medir a FC de repouso, pois ainda não existe um *cutoff* preciso que possa ser oferecido ao médico. No entanto, a falta de valores oficiais de normalidade de FC de repouso não deve desencorajar a medição desta variável (Palatini 2009).

Os resultados de recentes estudos que demonstram os benefícios da redução da FC, em indivíduos com DAC, consolidam o conceito de que a FC não é apenas um marcador válido mas, provavelmente, também um determinante independente de complicações cardiovasculares, particularmente nos idosos (Perret-Guillaume, Joly et al. 2009). A mensagem fundamental é a de que os profissionais de saúde deveriam considerar a FC basal como mais um instrumento útil para estratificação do risco cardiovascular e abordagem ao doente.

5. BIBLIOGRAFIA

Arnold, J. M., D. H. Fitchett, et al. (2008). "Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes?" Can J Cardiol **24 Suppl A**: 3A-8A.

Asakura, T. and T. Karino (1990). "Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries." Circ Res **66**(4): 1045-66.

Assmann G, C. P., Schulte H (2002). "Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study." Circulation **105**: 310 –315.

Association, A. H. (2009). "International Cardiovascular Disease Statistics." Retrieved Março 2010, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3001008>.

Buckley, D. I., R. Fu, et al. (2009). "C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **151**(7): 483-95.

Cobble, M. and B. Bale (2010). "Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice." Postgrad Med **122**(1): 10-8.

Cooney MT, D. A., Graham IM (2009). " Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians." J Am Coll Cardiol **54**: 1209-27.

Cooney MT, V. E., Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM (2010). "Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women." Am Heart J **159**(4): 612-619.

D'Agostino RB Sr, V. R., et al (2008). "General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study." Circulation **117**: 743-753.

Dahlöf, B. (2010). "Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment." Am J Cardiol **105**: 3A-9A.

DiFrancesco, D. and J. S. Borer (2007). "The funny current: cellular basis for the control of heart rate." Drugs **67 Suppl 2**: 15-24.

DiFrancesco, D. and J. A. Camm (2004). "Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease." Drugs **64**(16): 1757-65.

Estatística, I. N. D. (2008). Anuário Estatístico de Portugal

Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, et al. (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill

Fiuza, M., N. Cortez-Dias, et al. (2008). "Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM." Rev Port Cardiol **27**(12): 1495-529.

Fong, I. W. (2003). "Traditional Risk Factors and Newly Recognized Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease." Infections and the cardiovascular sistem: new perspectives **1**.

Force, U. S. P. S. T. (2009). "Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." Ann Intern Med **151**(7): 474-82.

Ford, E. S., G. Zhao, et al. (2010). "Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence." J Am Coll Cardiol **55**(13): 1310-7.

Fox, K., I. Ford, et al. (2008). "Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet **372**(9641): 807-16.

Fox, K., I. Ford, et al. (2008). "Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial." Lancet **372**(9641): 817-21.

Giannoglou, G. D., Y. S. Chatzizisis, et al. (2008). "Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms." Int J Cardiol **126**(3): 302-12.

Graham I, A. D., Borch-Johnsen K, et al. (2007). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **14**(Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice).

Greenland P, K. M., Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW (2003). "Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events." JAMA **290**(7): 891-7.

Grundey SM, B. T., et al. (2000). " Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I." Circulation **101**: E3-E11.

Hayano, J., M. Yamada, et al. (1990). "Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability." Am J Cardiol **65**(1): 84-8.

Helfand M, B. D., Freeman M, et al. (2009). "Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **151**: 496-507.

Kamstrup, P. R. (2010). "Lipoprotein(a) and ischemic heart disease-A causal association? A review." Atherosclerosis.

Kannel, W. (1976). " Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham." Am J Cardiol **37**: 269 –282.

Kiechl, S. and J. Willeit (2010). "The mysteries of lipoprotein(a) and cardiovascular disease revisited." J Am Coll Cardiol **55**(19): 2168-70.

Kissela, B. and E. Air (2006). "Diabetes: impact on stroke risk and poststroke recovery." Semin Neurol **26**(1): 100-7.

Kotsis VT, Pitiriga VCh, et al. (2005). "Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions." Am J Hypertens **18**: 601-6.

Kushner, I. and A. R. Sehgal (2002). "Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk?" Arch Intern Med **162**(8): 867-9.

Levine, H. J. (1997). "Rest heart rate and life expectancy." J Am Coll Cardiol **30**(4): 1104-6.

Li, C., G. Engstrom, et al. (2010). "Leukocyte count is associated with incidence of coronary events, but not with stroke: a prospective cohort study." Atherosclerosis **209**(2): 545-50.

Liang, M., A. Puri, et al. (2009). "Heart rate and cardiovascular disease: an alternative to Beta blockers." Cardiol Res Pract **2009**: 179350.

Lightwood, J. M. and S. A. Glantz (1997). "Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke." Circulation **96**(4): 1089-96.

Maas, R. and R. H. Boger (2003). "Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities." Atheroscler Suppl **4**(4): 5-17.

Madjid, M., I. Awan, et al. (2004). "Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment." J Am Coll Cardiol **44**(10): 1945-56.

Mafra Filipa, O. H. (2008). "Avaliação do risco cardiovascular – metodologias e suas implicações na prática clínica." Rev Port Clin Geral **24**: 391-400.

May A, W. T. (2008). "Biomarkers for cardiovascular disease: challenges and future directions." Trends Mol Med **14**: 261-7.

Minami, J., T. Ishimitsu, et al. (1999). "Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers." Hypertension **33**(1 Pt 2): 586-90.

Mosca, L. (2002). "C-reactive protein--to screen or not to screen?" N Engl J Med **347**(20): 1615-7.

Mozaffarian, D. (2008). "Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death." Am J Clin Nutr **87**(6): 1991S-6S.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002). "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) final report." Circulation **106**(25): 3143-421.

O'Keefe, J. H., K. A. Bybee, et al. (2007). "Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword." J Am Coll Cardiol **50**(11): 1009-14.

Palatini, P. (1999). "Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs." Drugs **57**(5): 713 - 24.

Palatini, P. (2009). "Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment?" Prog Cardiovasc Dis **52**(1): 46-60.

Palatini, P. (2009). "Elevated heart rate: a "new" cardiovascular risk factor?" Prog Cardiovasc Dis **52**(1): 1-5.

Palatini, P. and S. Julius (2004). "Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease." Clin Exp Hypertens **26**(7-8): 637-44.

Pearson TA, M. G., Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al (2003). "Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for DiseaseControl and Prevention and the American Heart Association." Circulation **107**: 499-511.

Perret-Guillaume, C., L. Joly, et al. (2009). "Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease." Prog Cardiovasc Dis **52**(1): 6-10.

Ridker PM, B. J., Rifai N, Cook NR (2007). "Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score." JAMA **297**: 611– 619.

Santos JF, A. C., Gavina C, et al (2009). "Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. ." Rev Port Cardiol **28**: 1465-1500.

Sulfi, S. and A. D. Timmis (2006). "Ivabradine -- the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina." Int J Clin Pract **60**(2): 222-8.

Thayer, J. F., S. S. Yamamoto, et al. (2009). "The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors." Int J Cardiol.

Thorin, E. and N. Thorin-Trescases (2009). "Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat." Cardiovasc Res **84**(1): 24-32.

Timoteo, A., R. Santos, et al. (2009). "Does the new International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome improve prediction of coronary artery disease and carotid intima-media thickening?" Rev Port Cardiol **28**(2): 173-81.

Valentini, M. and G. Parati (2009). "Variables influencing heart rate." Prog Cardiovasc Dis **52**(1): 11-9.

Wang, T. J. (2008). "New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful?" Eur Heart J **29**(4): 441-4.

Wang, T. J. (2008). "New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful?" European Heart Journal **29**: 441–444.

Wilson PW, K. W., Silbershatz H, D'Agostino RB (1999). "Clustering of metabolic factors and coronary heart disease." Arch Intern Med **159**: 1104 – 1109.

Yotsukura, M., Y. Koide, et al. (1998). "Heart rate variability during the first month of smoking cessation." Am Heart J **135**(6 Pt 1): 1004-9.