



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# É possível retardar o envelhecimento vascular? Estado da arte

**Maria Inês Martins dos Santos Oliveira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Covilhã, Abril de 2013



# Dedicatória

Dedico esta tese de mestrado a todos aqueles que contribuíram, de um modo mais ou menos direto, para a sua concretização.



# Agradecimentos

Medicina, desde sempre, foi o curso pelo qual me interessei. Ser médica, desde sempre, foi a profissão que ambicionei. Estudar e exercer medicina, desde sempre, foi aquilo que desejei.

No entanto, a maravilhosa arte da medicina, que envolve não só conhecimento e técnicas científicas, como ainda a vertente humana de poder ajudar, exige lealdade, submissão e sacrifício. De facto, para se desempenhar esta profissão é necessário amor à vida, ao ser humano, mas também à profissão.

Assim pretendo expressar a minha profunda gratidão a todos que colaboraram para a elaboração desta dissertação, mas também a todos que participaram na longa caminhada que percorri, desde que me tornei estudante do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Um grande obrigada:

- Aos meus pais, pelo carinho, atenção e apoio incondicional;
- Aos meus colegas que contribuíram bastante com os seus conhecimentos;
- Aos meus amigos que sempre me distraíram nos momentos certos;
- Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco por ter aceite ser meu orientador e pela disponibilidade e apoio que sempre dedicou.



***“A man is as old as his arteries”***

***Thomas Sydenham***



# Resumo

**Introdução:** A idade vascular é a idade aparente dos vasos sanguíneos, especialmente das artérias, quando comparada com a que é considerada normal numa população saudável. Durante o envelhecimento, mesmo na ausência de doença, algumas alterações anatómicas e fisiológicas do sistema cardiovascular, tais como o aumento da espessura da parede arterial, o aumento do peso do coração e a nível do endotélio, dependem exclusivamente da idade. No entanto, na grande maioria, o declínio neste sistema corresponde ao somatório de fatores cardiovasculares e de fatores não cardiovasculares.

**Objetivos:** Esta dissertação visa analisar os artigos e/ou trabalhos publicados relativos ao envelhecimento vascular; pesquisar e enumerar fatores que possam contribuir e/ou acelerar o envelhecimento vascular; em caso afirmativo, avaliar os seus efeitos e encontrar soluções com o intuito de retardar ou, até mesmo, impedir a sua evolução.

**Metodologia:** A recolha bibliográfica incidiu na pesquisa eletrónica de numerosos artigos de jornais e revistas, de grande interesse científico e clínico, principalmente na área da Cardiologia, e ainda na base de dados Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)).

**Resultados:** Constatou-se que o tabaco, a obesidade, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e a hiperglicemia são fatores de risco para o envelhecimento vascular.

**Conclusão:** Os comportamentos e o estilo de vida, para além da própria idade, podem contribuir para modificações cardíacas e cardiovasculares, a nível anatómico e fisiológico. Através de vários mecanismos, os fatores de risco supramencionados promovem a aceleração do envelhecimento vascular, contribuindo para o acréscimo da idade cronológica do indivíduo, em relação à idade biológica, a nível deste sistema. Assim, com o intuito de prevenir, controlar e/ou combater estes impactos negativos, a adoção de um estilo de vida saudável é crucial, associado ou não à terapia farmacológica.

## Palavras-chave

Envelhecimento vascular, idade vascular, endotélio, fatores de risco, prevenção.



# Abstract

**Introduction:** Vascular age is the age of the apparent blood vessels, especially arteries, as compared to what is considered normal in a healthy population. During aging, even in the absence of disease, certain anatomical and physiological changes in the cardiovascular system, such as increasing the thickness of the arterial wall, increased heart weight and endothelial level, depend exclusively on age. However, in most cases, the decline in this system is the sum factors of cardiovascular and non-cardiovascular factors.

**Objectives:** This paper aims to analyze the articles and / or published papers related to vascular aging, research and enumerate factors that may contribute to and / or accelerate vascular aging and, if so, assess their effects and find solutions in order to delay or even prevent their development.

**Methodology:** The survey focused on gathering electronic bibliographic numerous articles for newspapers and magazines, of great scientific and clinical interest, especially in the area of cardiology, and still in the Medline database ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)).

**Results:** It was found that smoking, obesity, hypertension, hypercholesterolemia and hyperglycemia are risk factors for vascular aging.

**Conclusion:** The behaviors and lifestyle, in addition to their age, can contribute to heart and cardiovascular changes, at the anatomical and physiological level. Through various mechanisms, the above risk factors promote the acceleration of vascular aging, contributing to the increase in chronological age of the individual in relation to biological age, at the level of this system. Thus, in order to prevent, control and / or combat these negative impacts, the adoption of a healthy lifestyle is crucial, with or without pharmacotherapy.

## Keywords

Vascular aging, vascular age, endothelium, risk factors, prevention.



# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Prefácio .....	vii
Resumo .....	ix
Abstract .....	xi
Índice .....	xiii
Índice de Ilustrações .....	xv
Lista de Acrônimos .....	xvii
1 - Introdução .....	1
1.1 Objetivos .....	1
2 - Metodologia .....	2
3 - Desenvolvimento .....	3
3.1 - Modificações no Coração .....	3
3.2 - Modificações no Sistema Vascular .....	4
3.3 - Endotélio .....	5
3.4 - Baroreceptores .....	7
3.5 - Imunosenescência .....	7
3.6 - Envelhecimento Vascular Precoce/Acelerado .....	7
3.7 - Fatores de Risco .....	8
3.7.1 - Tabaco .....	8
3.7.2 - Obesidade .....	8
3.7.3 - Hipertensão Arterial .....	10
3.7.4 - Hipercolesterolemia .....	11
3.7.5 - Hiperglicemia .....	12
3.8 - Associação de fatores e impacto resultante .....	13
3.8.1 - Atividade Física .....	13
3.8.2 - Alimentação .....	14
3.8.3 - Cessação Tabágica .....	16
3.9 - Terapia Farmacológica .....	17
3.9.1 - Hipertensão Arterial .....	17
3.9.2 - Hipercolesterolemia .....	18
3.9.3 - Hiperglicemia .....	19
4 - Conclusão .....	21
5 - Bibliografia .....	22



# Índice de Ilustrações

## Figuras

Fig. 1: Mecanismos associados à obesidade abdominal e à síndrome metabólica ....	9
Fig. 2: A hipertensão é um dos fatores responsáveis pela disfunção endotelial .....	10
Fig. 3: Mecanismos fisiopatológicos sugeridos para as complicações cardiovasculares nos pacientes diabéticos .....	12
Fig. 4: Ação das estatinas sobre a inibição da enzima HMG-CoA redutase .....	19
Fig. 5: As ações biológicas da DPP-4 e os seus substratos endógenos significantes ..	20

## Tabelas

Tabela 1: Mecanismos protetivos promovidos pela Atividade Física .....	14
Tabela 2: Alimentação adequada nos indivíduos com idade acima dos 65 anos .....	15



# Lista de Acrónimos

ACE	Enzima de conversão da angiotensina
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AGE's	Produtos finais da glicação avançada
apoA1	Apolipoproteína A1
AT1R	Recetores Angiotensina tipo 1
BCC	Bloqueadores dos Canais de Cálcio
DAC	Doença da Artéria Coronária
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP-IV	Dipeptidil peptidase 4
eNOS	Expressão da síntese de monóxido de azoto
EPC	Células progenitoras endoteliais
ET-1	Endotelina-1
EVP	Envelhecimento vascular precoce
GH	Hormona do crescimento
GIP	Polipeptídeo insulínico dependente de glicose
GLP-1	Péptido semelhante ao glucagon 1
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HTA	Hipertensão arterial
IA	Índice de amplificação
IDL	Lipoproteína de densidade intermédia
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL-6	Interleucina 6
IR	Insuficiência Renal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NO	Monóxido de azoto
O <sub>2</sub> •-	Radical superóxido
ONOO-	Anião peroxinitrito
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio 1
PVW	Velocidade da onda de pulso
RAS	Sistema renina angiotensina
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SA	Sinoauricular
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
TNF-α	Fator Necrose Tumoral α
VCT	Volume do colesterol total
VEFG	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VSMC	Célula do músculo liso vascular



# 1 - Introdução

O aumento significativo da idade da população nos países industrializados tornou-se um problema econômico e de saúde público, como o aumento da esperança de vida aumenta paralelamente com a elevada incidência de várias condições patológicas, apesar dos avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento.(1) A própria idade, mesmo na ausência de fatores de risco cardiovasculares estabelecidos, é o preditor mais importante da doença cardiovascular, devido às alterações associadas à idade que ocorrem no sistema cardiovascular. (2)

O envelhecimento vascular é um processo chave determinante do estado de saúde da população idosa.(3) Há um declínio associado à idade em vários mecanismos corporais fisiológicos, podendo a idade cronológica ser diferente da idade biológica.(4) Este conceito pode ser primariamente descrito como o resultado das alterações físicas major observadas nos idosos,(1) sendo a modificação das propriedades mecânicas e estruturais da parede vascular a sua característica mais notável.(4) Além disso, o envelhecimento vascular tem sido largamente associado à senescência do endotélio vascular, provocando uma menor capacidade para a neovascularização, aquando a existência de lesões vasculares, facilitando o seu desenvolvimento, progressão e sequelas clínicas.(1)

Assim, atualmente, o envelhecimento vascular representa um desafio para se alcançar um envelhecimento saudável.(3)

## 1.1 - Objetivos

Esta dissertação apresenta os seguintes objetivos:

- a) Rever o envelhecimento fisiológico, a nível do sistema cardiovascular;
- b) Esclarecer o conceito do envelhecimento vascular acelerado ou precoce;
- c) Averiguar eventuais fatores que possam interferir no envelhecimento fisiológico vascular;
- d) Enumerar, identificar e verificar, em que medida, esses fatores intervêm no envelhecimento vascular;
- e) Esclarecer a importância das medidas preventivas em relação ao sistema cardiovascular;
- f) Apurar os efeitos dos tratamentos farmacológicos, como combate ao envelhecimento vascular.

## 2 - Metodologia

Para a elaboração desta revisão de literatura, a pesquisa bibliográfica incidiu em artigos científicos de jornais de grande interesse, a nível internacional, principalmente na especialidade médica da Cardiologia, nomeadamente o Journal of Hypertension, American Heart Journal, Journal of the American College of Cardiology, American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, Hypertension, European Journal of Physiology, entre outros. Além disso, ainda recorri a várias revistas desta temática, não só internacionais, como os Arquivos Brasileiros de Cardiologia, a Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo e a Revista Brasileira de Cardiologia, mas também nacionais, como a Revista Fatores de Risco da Sociedade Nacional de Cardiologia e a Revista Portuguesa de Clínica Geral.

A base de dados Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) também foi fundamental, tendo associado às palavras “vascular aging” as seguintes palavras: “changes”, “cardiovascular physiology”, “arterial aging”, “stiffness”, “endothelial dysfunction”, “oxidative stress”, “inflammation”, “risk factors”, entre outras.

## 3 - Desenvolvimento

### 3.1 - Modificações no Coração

A espessura da parede ventricular aumenta progressivamente com a idade em ambos os sexos. O aumento associado à idade na espessura da parede ventricular esquerda é causado principalmente por um aumento no tamanho médio de miócitos cardíacos (células musculares),<sup>(5)</sup> sendo o aumento de peso da massa muscular cardíaca de 1 a 1,5g/ano. <sup>(6)</sup> O conteúdo de colagénio aumenta quase 50% entre os 30 e os 70 anos. De facto, o conteúdo do colagénio aumenta com a idade, no coração, não só através da sua maior deposição no miocárdio, como também devido à fibrose intersticial e perivascular.<sup>(7)</sup>

Durante o mesmo período de tempo, cerca de 35% do número total de miócitos nos ventrículos é perdido. No entanto, com a expansão do tamanho dos miócitos, a proporção miócitos/colagénio permanece inalterada.<sup>(8)</sup>

Existe um aumento no tecido elástico e do colagénio em todas as partes do sistema de condução do coração, acumulando-se à volta do nó sinoauricular (SA), produzindo, por vezes, uma separação parcial ou completa do nó a partir da musculatura auricular. Há também uma diminuição acentuada do número de células marcapasso do nó SA.<sup>(5)</sup> Por fim, as válvulas cardíacas também são afetadas, apresentando fibrose e calcificação.<sup>(6)</sup>

Funcionalmente, não há modificações associadas à idade, no débito cardíaco, volume sistólico ou diastólico final ou fração de ejeção, em repouso, nos indivíduos saudáveis. No entanto, o aumento da rigidez do miocárdio com a idade resulta numa elevada pressão ventricular esquerda diastólica final, em repouso e com esforço.<sup>(9)</sup> Embora a taxa de enchimento diastólico inicial seja reduzida, o aumento da contração auricular mantém o volume de enchimento a um nível normal.<sup>(10)</sup>

Durante o exercício, os idosos tendem a aumentar o volume de ejeção, através da dilatação cardíaca, provocando um aumento no volume diastólico final. <sup>(9)</sup> Mesmo assim, nesses indivíduos, a redução induzida pelo exercício no volume sistólico final e aumento na fração de ejeção é menor do que em indivíduos mais jovens. Além disso, durante o exercício, o aumento da pressão arterial é maior em relação ao aumento da frequência arterial, devido à diminuição da resposta às catecolaminas e degeneração axonal de neurónios simpáticos que inervam as aurículas. <sup>(10)</sup>

O processo de envelhecimento também promove alteração na modulação da função cardíaca pelo sistema nervoso autónómico. Há redução da variabilidade da frequência cardíaca, com aumento do componente de baixa frequência e redução do componente de alta frequência, o que indica um aumento da modulação simpática e uma diminuição da parassimpática para o coração, explicando a elevação da frequência cardíaca com o aumento da idade.<sup>(11)</sup>

Por fim, parte do declínio relacionado com a idade no consumo de oxigénio máximo parece ser devido a fatores periféricos, tais como a diminuição da massa muscular com a idade

durante o exercício, da capacidade de dirigir o fluxo sanguíneo para os músculos e da capacidade do músculo para utilizar o oxigênio.(10)

### **3.2 - Modificações no Sistema Vascular**

Mudanças arteriais associadas à idade, em indivíduos aparentemente saudáveis, incluem dilatação luminal, aumento na rigidez arterial, disfunção endotelial e espessamento difuso da íntima. (12)

Em geral, a rigidez arterial está associada a quantidades relativas de elastina e colagénio na parede do vaso. As partes proximais da aorta são mais elásticas que a vasculatura distal e contêm uma proporção relativamente maior de elastina comparada com a de colagénio. A acumulação de colagénio associada à idade com a fragmentação da elastina na parede aórtica, ao longo do excessivo acúmulo intramural de outras proteínas, tais como as integrinas, a fibronectina e a desmina, promovem aumento da rigidez vascular.(13) De facto, a espessura da íntima-média triplica entre os 20 e os 90 anos.(14) Além disso, as reações não enzimáticas entre a glicose e proteínas, lípidos ou ácidos nucleicos originam os produtos finais da glicação avançada, os quais se vão unir covalentemente ao colagénio vascular, provocando a diminuição da elasticidade vascular e a disfunção endotelial.(15)

Os polimorfismos genéticos para o recetor da angiotensina, metaloproteinases, fibrilhina-1 e para a via da endotelina, entre outros, influenciam a rigidez vascular central, principalmente alterando a expressão ou função destes genes associados à idade.(13)

Com o envelhecimento, há um número reduzido de recetores B-adrenérgicos, assim como uma redução da afinidade com os recetores específicos, resultando na diminuição da resposta vasodilatadora B-adrenérgica.(16)

Por fim, a calcificação vascular, especialmente na camada média das grandes artérias, conduz ao aumento do endurecimento e, portanto, à redução da complacência nestes vasos. A consequente perda da importante função de amortecimento destas artérias está associada ao aumento da velocidade de onda de pulso arterial e da pressão de pulso, provocando a diminuição da distensibilidade arterial e o aumento da pós-carga.(17)

Estas modificações são importantes contributos para as mudanças cardíacas e para a desregulação do fluxo sanguíneo vital que ocorre com o aumento da idade. (2) Devido à menor complacência da aorta aumenta, não só a velocidade da onda de pulso, em direção à periferia, assim como a velocidade de reflexão, no sentido oposto. Assim, o retorno da onda de pulso à aorta ocorre simultaneamente com a ejeção do volume sistólico, o que ocasiona o aumento da pressão sistólica aórtica e da sobrecarga ventricular e, posteriormente, a hipertrofia do ventrículo esquerdo.(18)

A velocidade da onda de pulso aórtica (PWV) prevê os eventos das doenças cardiovasculares e todas as suas causas de mortalidade. Além disso, avalia a idade vascular, sendo considerado um meio de identificação e monitorização das intervenções para retardar o envelhecimento

vascular.(19) Com a idade há um aumento progressivo da PWV, sendo este aumento significativo a partir dos 50 anos, aproximadamente (20). Assim, a onda refletida volta à circulação central durante a ejeção sistólica, aumentando a pressão arterial sistólica e amplificando a pressão de pulso, a qual pode mesmo equivaler à pressão de pulso periférica.(21)

O IA é definido como a proporção da pressão de pulso central, devido ao pico sistólico final, que é, por sua vez atribuído à onda de pulso refletida(14), indicando a relação entre a pressão refletida na pressão de pulso total. O IA está intimamente relacionado com vários fatores de risco para eventos cardiovasculares futuros, apresentando uma relação estreita com o envelhecimento vascular (22), principalmente em indivíduos com idades inferiores a 50 anos.(21)

### 3.3 - Endotélio

O envelhecimento vascular é caracterizado por alterações estruturais e funcionais do endotélio e das células do músculo liso que formam a parede vascular, assim como pelas alterações da comunicação entre as duas camadas de células.(3) As células endoteliais desempenham um papel chave na regulação das propriedades arteriais, incluindo o tónus e a permeabilidade vascular, angiogénese e resposta à inflamação. O endotélio é importante para a adaptação normal vascular às mudanças crónicas no fluxo sanguíneo e na pressão arterial e a disfunção endotelial tem sido mostrada como característica do envelhecimento arterial. (13)

O NO, derivado do endotélio, confere uma significativa vasoproteção e efeitos cardioprotetivos, incluindo inibição da agregação plaquetária e da adesão das células inflamatórias às células endoteliais, rutura das citosinas pós-inflamatórias induzidas pelas vias de sinalização, inibição da apoptose, preservação da função das células progenitoras endoteliais (EPC) e regulação do metabolismo da energia tecidual. Assim, a severa diminuição da biodisponibilidade do NO no envelhecimento, também agravado por um declínio associado à idade na expressão da síntese do NO (eNOS), juntamente com a reduzida disponibilidade da tetrahydrobiopetirina e/ou menor disponibilidade intracelular de l-arginina, aparenta promover inflamação vascular e aterogénese.(23)

A endotelina-1 é a proteína vasoconstritora mais potente sintetizada e libertada pelas células endoteliais vasculares. A sinalização da ET-1 está aumentada nos adultos sedentários saudáveis mais velhos e contribui para a vasoconstrição tónica das artérias periféricas. As reduções associadas à idade na dilatação dependente do endotélio são inversamente relacionadas a estes aumentos na célula endotelial, na expressão da proteína ET-1. Aumentos na expressão e na bioatividade de ET-1 contribuem para a disfunção endotelial vascular com a idade, mas reduções na ativação da eNOS não estão claramente envolvidas.(24)

O equilíbrio entre a atividade do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), produzido pela plaqueta, e a ação da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), derivada da célula endotelial, é necessário para a resposta trombogénica

à lesão vascular ser adequada. Assim, a expressão da COX-2, que possui ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular, é maior, nas células endoteliais.(25) Contudo, na população idosa, aparentemente a inibição da COX-2 está associada, o que favorece a contração dependente endotelial e o aumento da pressão arterial, diminuindo a angiogénese.(26)

O aumento da produção de ROS é subjacente na disfunção celular em vários sistemas de órgãos de seres humanos idosos. As ROS (espécies reativas de oxigénio) induzem uma variedade de modificações oxidativas macromoleculares e, a acumulação de tal dano oxidativo, constitui um fator causal primário no processo de envelhecimento. O stress oxidativo desenvolve-se com a idade no sistema arterial. Uma das consequências do aumento do stress oxidativo no envelhecimento é a inativação funcional de NO por altas concentrações de  $O_2^{\bullet-}$ , resultando numa maior formação de ONOO<sup>-</sup>. O grave comprometimento da biodisponibilidade de NO durante o envelhecimento será a diminuição da capacidade vasodilatadora, limitando assim a fonte de sangue do tecido.(27)

A L-arginina e o inibidor endógeno da síntese de NO, o ADMA, estão inversamente relacionados com a função endotelial. Em indivíduos saudáveis jovens e mais velhos, a L-arginina não tem efeito sobre a vasodilatação dependente do endotélio e pode ter efeitos prejudiciais sobre o resultado clínico (isto é, pós-enfarte do miocárdio).(28) No entanto, nas populações envelhecidas com disfunção endotelial e reduzida de L-arginina, esta pode melhorar a função vascular através da sua capacidade de aumentar NO, dos seus efeitos auxiliares sobre a modulação hormonal sistémica (isto é, aumento de GH) e das alterações anti-inflamatórias/antioxidantes fenotípicos em células endoteliais.(29)

O RAS (Sistema Renina Angiotensina) apresenta um envolvimento crítico no início de disfunção endotelial. A angiotensina II provoca vários efeitos nocivos sobre a parede vascular através dos receptores da angiotensina de tipo 1 (AT1R), incluindo a vasoconstrição, a célula do músculo liso vascular (VSMC), proliferação de geração de ROS, e a apoptose de células endoteliais. Assim, através da inibição do RAS, a proteção cardiovascular será alcançada.(30) O sistema de reparo cardiovascular, em particular, exhibe um declínio funcional associado à idade. A idade avançada prejudica a neovascularização, um processo que depende da função da alta proliferação das EPCs, a qual está prejudicada durante o envelhecimento.(31)

### 3.4 - Baroreceptores

Após uma mudança de postura, a pressão arterial diminui, sendo esta hipotensão imediatamente detetada pelos baroreceptores dentro do arco aórtico e do seio carotídeo. Como resposta, o centro cardíaco vai aumentar a frequência cardíaca e o centro vasomotor vai iniciar a vasoconstrição, com o intuito de restaurar a pressão normal. Nas pessoas mais velhas, os reflexos dos baroreceptores são menos eficientes, visto o espessamento das paredes arteriais interferir com a capacidade destes receptores para medir o grau de alongamento (tensão) dentro do vaso sanguíneo, de um modo preciso, podendo provocar hipotensão postural. A hipotensão postural afeta 30-50% das pessoas com mais de 75 anos.(32)

### 3.5 - Imunosenescência

Coincidindo com estas alterações estruturais dramáticas arteriais, surge um conjunto de anormalidades no sistema imune, inato e adaptativo, que cria um estado de inflamação crónica - a imunosenescência. Devido ao declínio acentuado da produção das células T no timo, à medida que o indivíduo envelhece, as respostas imunes aos agentes patogénicos estão deterioradas, aumentando não só a suscetibilidade individual para a inflamação das paredes dos vasos, como também para a malignidade.(33)

### 3.6 - Envelhecimento Vascular Precoce/Acelerado

O envelhecimento vascular é descrito como um processo gradual, envolvendo modificações bioquímicas, enzimáticas e celulares na vasculatura e alterações dos sinais que as modulam. Em indivíduos suscetíveis, este processo parece ser acelerado, conduzindo a um número de parâmetros que integram uma condição caracterizada como o Envelhecimento Vascular Precoce (EVP).(34)

Um novo marcador do envelhecimento é o comprimento do telómero, correspondendo a um importante preditor do risco de mortalidade cardiovascular na população idosa. De facto, o comprimento do telómero, frequentemente medido nas células sanguíneas periféricas, é menor em sujeitos com envelhecimento arterial, aterosclerose, doenças cardíacas coronárias, resistência da insulina, comprometimento da tolerância à glicose e DM2, ou estilos de vida não saudáveis, tais como a obesidade e a excessiva carga tabágica.(35)

Em suma, O EVP está associado a vários fatores de risco, como o tabagismo, a obesidade, a hipertensão arterial (HTA), a hipercolesterolemia, a hiperglicemia e o sedentarismo.(36)

Segundo Valentin Fuster, presidente da World Heart Federation (Federação Mundial do Coração): *“É quase uma obsessão, em muitas sociedades, parecer o mais jovem possível, mas o que na verdade nos devia preocupar era a idade dos nossos corações.”*, pelo que de acordo

com Sidney Smith, da Universidade de Carolina do Norte e *Chairman* do *Scientific Advisory Board* da Fundação Mundial do Coração: “*Nunca é demasiado tarde para começar a viver um estado de vida saudável. Assim, ao controlar os principais fatores de risco cardiovascular, é possível prevenir as doenças de coração e os acidentes cerebrovasculares e reduzir o impacto da idade sobre o coração.*” (37)

## **3.7 - Fatores de Risco**

### **3.7.1 - Tabaco**

O tabaco é um dos mais importantes fatores de risco que devem ser controlados. Evitar o seu consumo ajuda a manter um coração jovem, enquanto que fumar aumenta os níveis de colesterol e das LDL no sangue, aumenta a probabilidade de coagulação do sangue e, de um modo geral, aumenta a probabilidade de obstrução súbita de uma artéria. (38)

As três substâncias mais prejudiciais do tabaco são a nicotina (efeito vasodilatador), o alcatrão (dezenas de amins e outras substâncias oncogénicas, principalmente benzopireno), e o monóxido de carbono (induzida por anoxia dos tecidos). Dentro destas, o alcatrão exerce uma ação importante na lesão vascular. (39)

Fumar desempenha um papel importante no aparecimento da aterosclerose e da doença aterosclerótica. (40) Os radicais livres no fumo do cigarro aumentam a peroxidação lipídica, o que provoca a oxidação das LDL e, por consequência, o início e a progressão da aterosclerose. (41) Além disso, o fumo do cigarro ainda contribui fortemente para a lesão do endotélio vascular, devido ao stress oxidativo e à inflamação localizada. (39)

Por fim, através da diminuição da biodisponibilidade de NO, a vasodilatação endotelial mediada por este encontrar-se-á alterada, conduzindo a um aumento da resposta vasoconstritora, nos fumadores de longo prazo.

Em suma, os resultados de fumar, a curto prazo, incluem uma variedade de alterações cardiovasculares, nomeadamente o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, (42) estimando-se que haja um aumento, a nível da idade vascular, de 1,49 anos, na população em geral, e de 5,78 anos, em indivíduos com fatores de risco associados. (43)

### **3.7.2 - Obesidade**

A obesidade tornou-se um grave problema de saúde global cuja prevalência vai continuar a aumentar nas próximas décadas. Como doença, apresenta efeitos nocivos sobre a homeostasia metabólica e afeta muitos sistemas de órgãos, incluindo o rim, o coração e o sistema vascular, sendo considerada um fator de risco independente para a aterosclerose e para as doenças relacionadas, como a doença arterial coronária, enfarte do miocárdio e acidente

vascular cerebral.(44) Assim, devido aos seus efeitos vasculares, a obesidade contribui para o Envelhecimento Vascular Precoce.

A obesidade pode afetar adversamente a saúde cardiovascular através de vários fatores, tais como o aumento da rigidez arterial, e das suas associações com a dislipidemia, a hipertensão, a inflamação, a leptina e o sistema renina-angiotensina. (45)

Há um número de mecanismos através dos quais o peso corporal pode contribuir para a rigidez da aorta, tanto a curto como a longo prazo. No estado de resistência à insulina que ocorre com a obesidade, os efeitos da insulina são reduzidos, sendo esta incapaz de provocar a vasodilatação dependente do endotélio e, por consequente, de contrariar os aumentos de pressão arterial provocados pelo aumento do sistema nervoso simpático. Assim, a probabilidade de lesão da parede do vaso aumenta, conduzindo ao endurecimento da parede do vaso.

O segundo mecanismo está relacionado com o alto grau de inflamação. (46) A obesidade resulta num estado pró-inflamatório, a partir de células metabólicas (adipócitos, hepatócitos ou miócitos) e de células do sistema imunológico, com a consequente libertação de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponectina, etc.), aumentando a rigidez da parede arterial.(47) Por fim, através do aumento dos níveis de leptina, a obesidade irá promover a proliferação das células do músculo liso e da angiogénese, provocando uma diminuição da distensibilidade arterial.(46) Assim, este conjunto de alterações, caracterizado por altos níveis de adiponectina, de leptina e de mediadores inflamatórios, pode induzir o stress oxidativo e a disfunção endotelial, constituindo as etapas iniciais da aterogénese.(48)

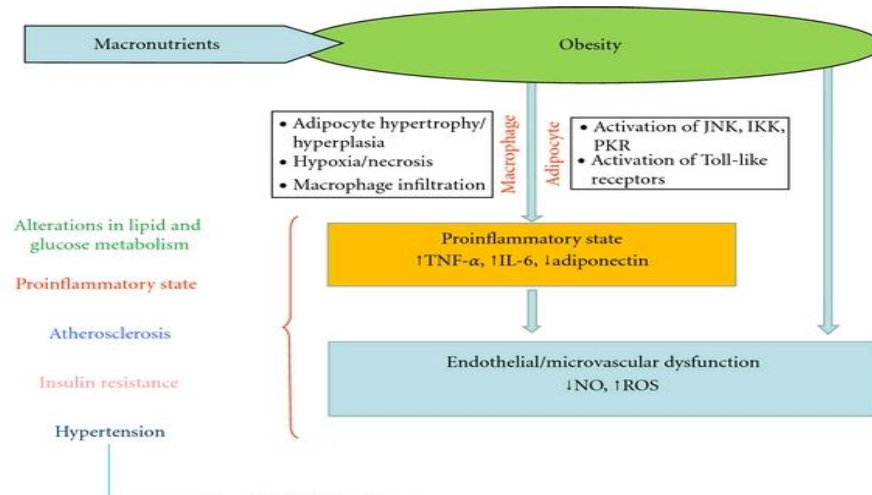


Fig. 1: Mecanismos associados à obesidade abdominal e à síndrome metabólica. TNF- $\alpha$ : Fator Necrose Tumoral  $\alpha$ ; IL-6: Interleucina-6; NO: Monóxido de azoto; ROS: Espécies Reativas de Oxigênio; JNK: C-jun N-terminal cinase; IKK: Inibidor da cinase k; PKR: proteína cinase R. (47)

Além disso, a obesidade ainda aumenta a atividade da enzima de conversão da angiotensina (ACE) no rim, a qual está dependente da regulação dos recetores da endotelina cuja expressão, por sua vez, também se encontra aumentada, conduzindo a um efeito vasoconstritor.(49)

Em suma, podemos concluir que a obesidade resulta no desequilíbrio entre os fatores vasoativos derivados do endotélio que favorecem o crescimento celular e a resposta inflamatória. A regulação anormal destes fatores, devido à disfunção das células endoteliais, é simultânea e a paradoxalmente uma consequência e uma causa de processos de doenças vasculares.(44)

### 3.7.3 - Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial está presente, de modo contínuo, por todo o sistema circulatório, pelo que cada mmHm a mais, à medida que as alterações funcionais e estruturais vasculares progredem, representa um acréscimo quanto ao risco cardiovascular. De facto, a cada década que se envelhece ou a cada aumento de 20 mmHg da pressão arterial sistólica ou 10 mmHg da pressão arterial diastólica, o risco dobra, sendo os valores absolutos, a partir dos quais se elevam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, de 115 mmHg da pressão arterial sistólica e de 75 da pressão arterial diastólica.(50)

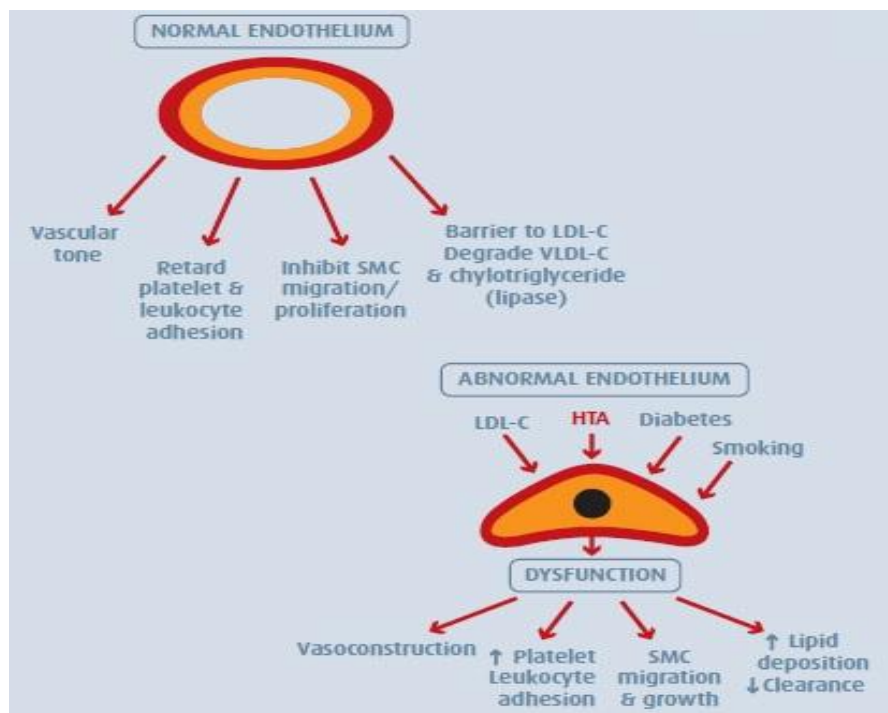


Fig. 2: A hipertensão é um dos fatores responsáveis pela disfunção endotelial. (51)

O aumento da resistência vascular periférica conduz à remodelação da parede arterial, com redução do lúmen e aumento da espessura da média. Além disso, a inflamação da parede vascular parece desempenhar um papel importante na patogenia e progressão da doença cardiovascular aterosclerótica e na hipertensão arterial, através do aumento da concentração plasmática de marcadores inflamatórios e da sua expressão tecidual, com diminuição da biodisponibilidade do NO e aumento do stress oxidativo, promovendo uma vasoconstrição crónica, que envolve o RAS, o sistema simpático e os fatores de crescimento.

Assim, a presença deste fator de risco traduz-se num envelhecimento mais acelerado da parede arterial,(51) contribuindo para um aumento de 0,74 anos, a nível da idade vascular, na população geral, e de 3,77 anos, em indivíduos com fatores de risco associados.(43)

No estudo AMALIA, a prevalência da HTA é máxima na década de 70-79 anos (34,1%) e superior ou igual a 80 anos (34,6%). Em relação à associação com outros fatores de risco, 4 em cada 5 hipertensos apresentam outros fatores de risco, nos quais cerca de 50% incluem dois ou mais fatores de risco. O fator mais comumente associado é o excesso de peso/obesidade, seguindo-se a hipercolesterolemia, o que sublinha a necessidade da abordagem global do risco no doente hipertenso, visto na grande maioria dos casos incidirem outros fatores de risco.(52)

### **3.7.4 - Hipercolesterolemia**

Na presença de níveis de colesterol superiores a 200 mg/dl, a idade vascular apresenta um acréscimo de 0,92 anos, na população em geral, aumentando para 1,56 anos, em indivíduos com fatores de risco associados.(43)

A formação da placa aterosclerótica começa a nível do endotélio vascular, desencadeada por diversos fatores de risco, como a elevação de lipoproteínas aterogénicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons). A disfunção endotelial, por consequência, aumenta a permeabilidade das lipoproteínas plasmáticas na camada da íntima, contribuindo para a retenção das mesmas no espaço subendotelial, oxidando-as. Por fim, as LDL oxidadas estimulam a adesão de mediadores inflamatórios na superfície endotelial, desempenhando assim um processo-chave na aterogénese.(53)

O colesterol alimentar, o qual só existe nos alimentos de origem animal, encontra-se frequentemente em fontes alimentares, como as carnes e os lacticínios gordos, a gema do ovo, os moluscos e os crustáceos.(54)

No entanto, os diferentes ácidos gordos podem afetar de forma variável alguns destes aspetos, como o colesterol plasmático e a sua distribuição nas lipoproteínas.(55) Os ácidos gordos saturados, provenientes das carnes e lacticínios gordos, com a exceção do ácido esteárico, aumentam o colesterol total, o LDL e, de um modo menos acentuado, o HDL.

Os ácidos gordos monoinsaturados, provenientes do azeite, como o ácido oleico, diminuem o colesterol total, como o LDL e os triglicédeos, e aumentam o HDL.

Os polinsaturados, provenientes dos óleos vegetais (n-6) e do peixe gordo (n-3), aumentam o HDL e diminuem o LDL.(56)

Por fim, os ácidos gordos trans elevam o colesterol total e a LDL, reduzindo a HDL, o que resulta num aumento significativo da relação LDL/HDL.(57) Assim, estas gorduras formadas no decurso dos processos industriais de hidrogenação parcial dos óleos vegetais, são responsáveis por um perfil lipídico mais aterogénico.(54)

### 3.7.5 - Hiperglicémia

As alterações na microcirculação e nas pequenas artérias de resistência estão na base da disfunção endotelial e na hipertrofia da camada muscular das arteríolas, com o aumento dos valores da glicémia.(58) De facto, a diabetes potencia a perda da função endotelial com a idade, reduzindo a capacidade do endotélio vascular de produzir NO devido a um defeito na síntese deste(59), assim como da dilatação dependente do endotélio.(60)



*Fig. 3: Mecanismos fisiopatológicos sugeridos para as complicações cardiovasculares nos doentes diabéticos. (58)*

A diabetes pode também induzir a expressão anormal de várias citosinas, como o fator de crescimento de endotélio vascular (VEFG), o que poderá potenciar a interação de células endoteliais com células mononucleares, provocando, por consequência, disfunção endotelial e a proliferação de células musculares lisas.(61)

Além disso, a diabetes pode conduzir à hipertensão, ao estimular o sistema nervoso simpático e o sistema renina angiotensina, os quais são responsáveis pela libertação de péptidos vasoconstritores, tais como a endotelina-1, podendo assim prejudicar as células endoteliais vasculares, provocando o aumento do stress oxidativo.(62)

Tal como no envelhecimento vascular fisiológico, na diabetes, os produtos finais de glicação avançada (AGEs) também estão implicados. Através da sua ligação a proteínas, como o colagénio, estes produtos iniciam o espessamento da membrana basal e a formação de placas e, por consequência, a diminuição da elasticidade vascular.(63)

Contudo, os diabéticos desenvolvem rigidez arterial prematuramente, não só devido aos efeitos na parede das artérias provocados pelas alterações do metabolismo da glicose,(60) como também ao aumento do colesterol associado à dislipidémia. Nestes pacientes, a dislipidémia é uma alteração metabólica das lipoproteínas circulantes no sangue devida à resistência à insulina, na qual se verifica um aumento na produção de glicose, hipertrigliceridémia e VLDL, associado à redução na HDL e elevação na LDL e, por consequência, à aterosclerose.(64)

Por fim, o aumento da viscosidade sanguínea, devido aos níveis elevados de proteínas plasmáticas, de fibrinogénio, do fator VIII, da agregação de hemácias e plaquetária, associados a uma fibrinólise endógena deficiente, contribuem para um estado de hipercoagulabilidade e para a trombose nos pacientes diabéticos.(65)

## **3.8 - Associação de fatores e impacto resultante**

### **3.8.1 - Atividade Física**

Um dos importantes problemas de saúde pública deste milénio, de maneira global, é o sedentarismo.(66) A prevalência dos fatores de risco, por ordem decrescente, de acordo com o Estudo AMALIA, foi a seguinte: sedentarismo - 76%; excesso de peso/obesidade - 51,6%; hipertensão arterial - 23,5%; hipercolesterolemia - 19,7%; tabagismo - 16,3%; diabetes - 8,9%.(67)

O sedentarismo nos idosos corresponde, acima de tudo, aos efeitos das imposições sociais e culturais do que propriamente à incapacidade funcional. Os comportamentos tipicamente associados aos idosos referem-se à passividade e imobilidade, com reduzida atividade física; assim, o envelhecimento não deve ser considerado única e exclusivamente responsável pelo declínio das diversas funções e órgãos, especialmente quando esta senescência se deve fundamentalmente à inatividade física e ao desuso.(66)

Por consequência, a inatividade física também se incluiu como outro dos fatores de risco que deve ser alvo de intervenção especializada, a nível da implementação de estratégias de prevenção cuja base corresponde à modificação efetiva do estilo de vida. Alguns dos mecanismos fisiológicos protetores associados à Atividade Física encontram-se enumerados na seguinte tabela.(68)

<b>Mecanismos Protectivos</b>
Redução do peso corporal
Redução da adiposidade subcutânea e visceral
Redução da resistência à insulina e da “inflexibilidade” metabólica
Redução do grau de hipertensão arterial
Redução do estado geral de inflamação
Melhoria do perfil lipídico plasmático (menos aterogénico)
Melhoria da sensibilidade à insulina e do controlo glicémico
Melhoria da função cardiorespiratória
Melhoria da função neuromuscular e mitocondrial
Melhoria da função endotelial e fibrinolítica

*Tabela 1: Mecanismos protetivos promovidos pela Atividade Física. (68)*

Um estilo de vida ativo, mesmo adotado apenas numa idade mais avançada, é capaz de reduzir a tensão arterial, diminuir os níveis de triglicéridos, aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a quantidade de gordura corporal. (69) Além disso, a atividade física reduz o estado inflamatório e aterotrombótico, através do seu declínio nos valores plasmáticos de TNF- $\alpha$ , o qual juntamente com o aumento da eNOS e com o bloqueio da proliferação das células musculares lisas lhe confere ainda um efeito protetor, a nível endotelial.(68)

De acordo com o Colégio Americano da Medicina Desportiva, os idosos devem acumular pelo menos 30 minutos por dia de atividade física de natureza aeróbia (geral) de intensidade moderada ou superior, 5 dias por semana ou 20 minutos de atividade física de intensidade vigorosa, 3 dias por semana. No entanto, há que sublinhar que, perante os diferentes níveis de aptidão física, para alguns idosos caminhar com intensidade moderada corresponde a andar devagar e para outros significa uma marcha rápida. (70)

Em suma, a promoção da atividade física, nesta faixa etária, deve incidir na redução do sedentarismo e no aumento gradual da atividade física, de intensidade moderada. Por fim, também deve haver educação para a identificação de sinais e sintomas provenientes dos efeitos adversos do exercício, tais como a dor ou desconforto, dificuldade respiratória, tontura ou desmaio, palpitação, taquicardia e excesso de fadiga, durante o esforço físico.(71)

### **3.8.2 - Alimentação**

A restrição calórica retarda o processo do envelhecimento, pelo menos em parte, através da redução da gordura corporal, das concentrações de LDL-colesterol e dos triglicéridos e do aumento do colesterol-HDL. De facto, o seu contributo para o aumento da adiponectina, a qual apresenta propriedades antidiabéticas (melhoria da sensibilidade à insulina e diminuição da produção hepática de glicose) e anti-ateroscleróticas (diminuição da expressão das

moléculas de adesão, da adesão dos monócitos ao endotélio e da proliferação e migração das células musculares lisas) é de extrema importância no sistema cardiovascular.(72)

Por consequência, estas alterações, a nível da alimentação, estão associadas a uma melhor atividade bioelétrica e contractilidade do coração, do metabolismo lipídico e da atividade de coagulação sanguínea.(73)

Em suma, a restrição calórica apresenta inúmeros benefícios, a nível do envelhecimento do sistema cardiovascular, atenuando os fatores de risco para a aterosclerose, através da redução do stress oxidativo e da inflamação, na vasculatura e no coração, e ainda melhora a função cardíaca diastólica, a qual corresponde à redução nos índices de rigidez do miocárdio.(72)

Alimentação Sénior
4 a 5 refeições/dia (tomar sempre o pequeno-almoço; almoço; merenda; jantar ligeiro e ceia se o jantar for muito cedo)
Alimentação adaptada quando necessário (ex. consistência e textura)
Aumentar o sabor dos alimentos (ex. uso de ervas aromáticas e especiarias)
Confecção apelativa, que favoreça a digestibilidade dos alimentos e garanta a sua segurança alimentar
Começar as refeições principais com uma sopa
Rica em proteínas (peixe, carnes brancas, ovos)
Adequar o tamanho das porções (pouco volumosas) e a sua densidade nutricional
Controlar a utilização de açúcar, sal e gordura (sobretudo saturada, trans e colesterol)
Preferir a fruta fresca, madura e da época como sobremesa
Preferir a água como bebida (8 copos médios/dia)
Ingerir pão de mistura e lacticínios meio-gordos diariamente
Aumentar a ingestão de fibras (fruta, vegetais e cereais menos refinados)
Evitar as bebidas alcoólicas

*Tabela 2: Alimentação adequada nos indivíduos com idade acima dos 65 anos. (74)*

Nos idosos, assim como em toda a população em geral, um consumo alimentar diversificado, de variadas fontes, oferece os nutrientes necessários para uma alimentação equilibrada, satisfatória e que proporcione prazer.

A nível proteico, as proteínas de elevado valor biológico como o peixe (também rico em ácidos gordos da serie 3) devem constituir a primeira opção, seguidas pela carne (seleccionando as carnes brancas, como apresentam menor teor de gordura saturada) e, posteriormente, os ovos. (74)

Para a população em geral, o consumo de colesterol deve ser inferior a 300mg/dia, enquanto que para indivíduos com hipercolesterolemia, diabéticos ou doenças cardiovasculares o consumo deve ser menor que 200mg/dia, sublinhando que as gorduras saturadas e os ácidos gordos polinsaturados não devem ser superiores a 10% e as gorduras trans devem ser inferiores a 1% do volume do colesterol total (VCT). (54)

As fibras alimentares, principalmente as solúveis, reduzem os níveis de colesterol total e LDL e melhoram a tolerância à glicose. Além disso, a fruta e as hortaliças apresentam substâncias

antioxidantes, nomeadamente as vitamina E e C, os pigmentos carotenoides, os flavonoides e outros compostos fenólicos, que também são responsáveis por tais efeitos.(75)

As necessidades hídricas dos idosos são semelhantes à dos jovens adultos. Contudo, existem inúmeras alterações fisiológicas durante o envelhecimento que podem afetar o equilíbrio hídrico nesta população, colocando a população desta faixa etária em risco de desidratação. Assim, as pessoas idosas devem ser informadas sobre a extensa variedade de bebidas disponíveis para além da água, tais como o chá, sumos de fruta, infusões, leite e sopa, para além da importância do consumo de alimentos ricos em água, nomeadamente os vegetais frescos, fruta, queijo fresco e iogurte. Por último, ainda devem ser advertidos que a ingestão de líquidos deve ser regular, em vez de beber um grande volume, de uma só vez. (76)

O consumo elevado de cálcio apresenta um papel potencialmente protetor, enquanto redutor da pressão arterial sistólica e da incidência de HTA, quando obtido através de laticínios de baixo teor de gordura. No entanto, não é recomendado o recurso à suplementação de cálcio, quando se pretende obter benefícios, no âmbito do sistema cardiovascular.(77)

O consumo moderado de álcool (cerca de 1 bebida/dia na mulher e 2 bebidas/dia no homem) está associado ao aumento significativo da concentração plasmática do colesterol HDL, da apoA1 e da adiponectina e ao declínio dos níveis de fibrinogénio, apresentando assim efeitos anti-trombóticos, anti-inflamatórios, anti-oxidativos e no perfil lipídico, pelo que pode ser aconselhado na prevenção primária ou secundária, na ausência de contra-indicações.(78)

Por fim, estatisticamente, a diminuição da pressão arterial é significativa com a restrição de sal na dieta ( $\leq 6$  g/dia). No entanto, nos países desenvolvidos, 80% do sal ingerido encontra-se nos próprios alimentos, pelo que os governos, os profissionais de saúde e a comunicação social desempenham um papel fundamental na criação e adoção de medidas reguladoras da confeção dos alimentos, por parte da indústria alimentar, relativas ao teor de sódio.(79)

### **3.8.3 - Cessação Tabágica**

Os benefícios da cessação tabágica, a nível do sistema cardiovascular, incluem a melhoria da circulação sanguínea, através de vários mecanismos, tais como a diminuição da frequência cardíaca e da tensão arterial. Esta cessação apresenta efeitos benéficos imediatos consideráveis para todos os indivíduos, independentemente de terem ou não doenças relacionadas com os hábitos tabágicos e, quanto mais cedo for o seu início, menor será a probabilidade do fumo do tabaco provocar lesões irreversíveis.(80)

A intervenção breve é considerada o tratamento não farmacológico ideal para todos os fumadores e é aplicada, de um modo oportuno, na consulta, pelo médico de família, através dos 5As (Abordar, Aconselhar, Avaliar, Ajudar e Acompanhar), quando o paciente quer deixar de fumar ou através dos 5Rs (Relevância, Riscos, Recompensas, Resistências e Repetição), quando o fumador ainda não está preparado nem motivado para o fazer.(81)

De acordo com as recomendações de Fiore, 2008 (82):

1. A dependência tabágica é uma doença crônica que frequentemente requer por parte do fumador intervenção repetida e várias tentativas para deixar de fumar. Contudo, existe tratamento eficaz o que aumenta significativamente as taxas de abstinência a longo prazo.
2. É necessário que os clínicos e os sistemas de saúde identifiquem os pacientes fumadores, registem o consumo de tabaco e tratem todos os fumadores que contactam com os estabelecimentos de saúde.
3. A Intervenção Breve é eficaz no tratamento da dependência à nicotina e deve ser proposta a todos os fumadores.
4. O aconselhamento individual, em grupo e telefónico é eficaz. Uma maior intensidade de aconselhamento dá mais resultados. Dois componentes são especialmente úteis - a solução de problemas, o treino de aptidões e o apoio social integrado no plano terapêutico.
5. A todos os fumadores deve ser proposta medicação farmacológica. As exceções são as grávidas, os jovens, os fumadores ligeiros e ocasionais e os fumadores que mascam tabaco.
6. Existem sete medicamentos eficazes de 1.a linha - bupropiona s.r., vareniclina, nicotina em pastilhas, em gomas, em inalador, em spray nasal e em adesivos. Combinações de medicamentos podem aumentar a taxa de êxito.
7. A combinação do aconselhamento com a medicação é mais eficaz que cada um deles em separado. Os clínicos devem propor ambos.
8. As linhas telefónicas de apoio ao fumador são eficazes e devem ser promovidas.
9. A entrevista motivacional é eficaz nos fumadores que não querem deixar de fumar.
10. O tratamento dos fumadores dependentes é não só eficaz como altamente custo-efetivo por comparação com outros tratamentos. Deve ser apoiado pelo estado e por terceiros pagadores.

No entanto, os governos, os profissionais de saúde e a comunicação social desempenham, mais uma vez, um papel fundamental na adoção de medidas, desta vez para controlar os malefícios dos hábitos tabágicos na população. Assim, medidas como a limitação do acesso ao produto e a diminuição da sua promoção terão de ser criadas para, em conjunto, apresentarem um impacto drástico e efetivo na mentalidade da população. (83)

## **3.9 - Terapia Farmacológica**

### **3.9.1 - Hipertensão Arterial**

A correção da estrutura vascular, por parte dos fármacos anti hipertensores, pode depender da vasodilatação, em vez da redução direta da pressão arterial. Além disso, estes agentes podem exercer as suas ações através dos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antiateroscleróticos ou antifibrinolíticos, melhorando as funções endotelial e arterial, reduzindo a resistência vascular periférica e, conseqüentemente, invertendo alterações estruturais nas pequenas e nas grandes artérias. (84)

Os betabloqueadores diminuem inicialmente o débito cardíaco e a secreção de renina, readaptam os barorreceptores e reduzem as catecolaminas nas sinapses nervosas. (85) Através da avaliação do PVW e do IA, determinados estudos confirmaram a redução da rigidez arterial com a administração aguda e crónica destes agentes. (86)(87)

Similarmente, estudos do PVW e do IA também demonstraram redução da rigidez arterial com a terapia aguda e crónica dos Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC). (86) Em particular, a nifedipina e o verapamil também diminuem respetivamente a espessura da íntima-média, contribuindo para uma redução bastante maior relativamente à dos diuréticos. (88)

Paralelamente, a administração de IECA's nos humanos diminui notavelmente a espessura da íntima-média, não só nos pacientes com alto risco de DAC, (89) como também nos pacientes diabéticos hipertensos. (90) Relativamente à redução da rigidez arterial, os seus efeitos foram clinicamente evidentes em vários níveis, nomeadamente na hipertrofia da parede arterial, na distensibilidade vascular, no PVW e nas reflexões da onda arterial. (86)

Por fim, o magnésio é um mineral que desempenha funções importantes no organismo, apresentado um efeito antiarrítmico. Para além da sua ação no tónus vascular (através da modificação da produção e da libertação do NO), menores concentrações de magnésio associam-se ao stress oxidativo, ao estado pró-inflamatório, à disfunção endotelial, à agregação plaquetária, à resistência à insulina e à hiperglicemia. No entanto, os suplementos deste mineral ainda não constituem o tratamento anti-hipertensivo, devido aos estudos controversos que indicam que a sua ação no sistema vascular ainda não está estabelecida. (91)

### **3.9.2 - Hipercolesterolemia**

As vastatinas ou estatinas constituem uma classe de fármacos que reduzem os níveis sanguíneos de colesterol. O mecanismo reversível responsável por este efeito redutor corresponde à inibição da enzima HMG-CoA redutase, o qual varia substancialmente consoante o tipo de estatina (92). A redução do colesterol, por sua vez, aumenta a depuração do LDL, o que provocará a diminuição dos seus níveis circulantes.

No entanto, a função das estatinas não incide apenas no perfil lipídico. De facto, ao reduzir a adesão, migração e ativação leucocitária e ainda a produção de radicais livres pelas células vasculares, afetando os principais processos envolvidos na formação das placas ateroscleróticas, estes fármacos também exercem ações diretas antiaterogénicas, anti-inflamatórias e de proteção vascular. (93)

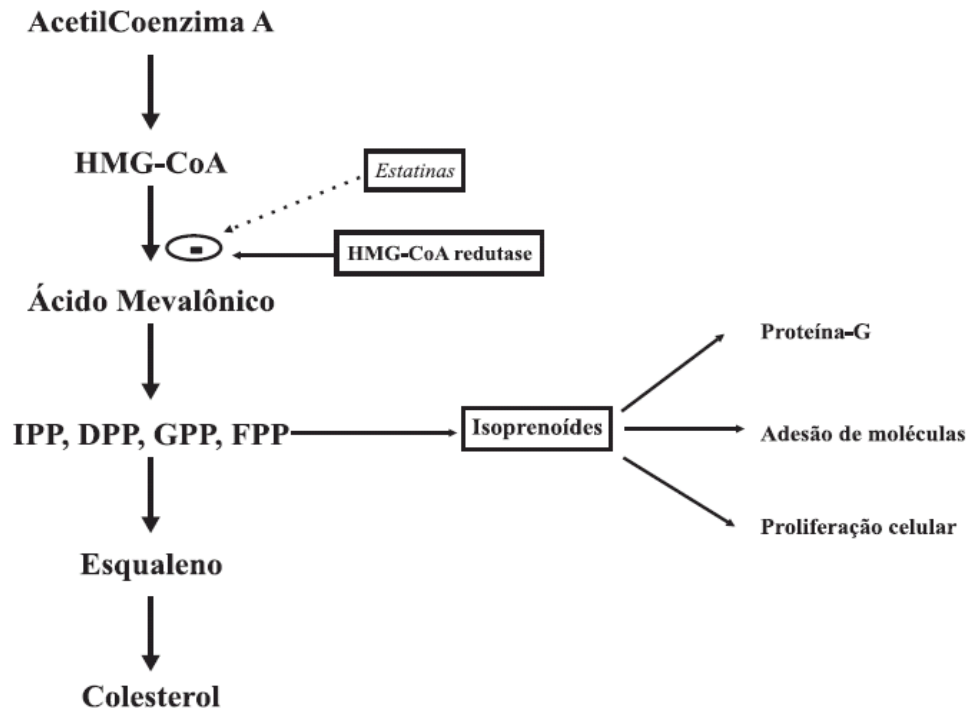


Fig. 4: Ação das estatinas sobre a inibição da enzima HMG-CoA redutase. Essa inibição culmina com a redução na síntese de ácido mevalônico. O ácido mevalônico é importante para libertação dos isoprenoídes que estimulam a ativação de proteína-G, a proliferação celular e a adesão de moléculas no foco inflamatório. IPP - isopentil pirofosfato; DPP - 3,3 dimetilalil pirofosfato; GPP - geranyl pirofosfato; FPP - farnesil pirofosfato. (93)

Alguns estudos avaliaram os efeitos das estatinas na rigidez arterial. Smilde et al. relataram que um ano de terapia com estatinas melhorou consideravelmente a distensibilidade e a complacência da artéria femoral, mas não da artéria carótida comum, nos pacientes hipercolesterolémicos com 45 anos. (94) Contudo, Ubels et al. descobriu que a intensificação desta terapia nos pacientes hipercolesterolémicos não reduz significativamente a rigidez arterial. (95) Assim, estes estudos sugerem que os efeitos benéficos das estatinas na parede vascular podem não estar relacionados com os mecanismos de ação dos lípidos. (96)

### 3.9.3 - Hiperglicémia

Para além da ação anti-oxidante e dos efeitos favoráveis nos níveis circulantes dos lípidos e dos ácidos gordos, é possível que a metformina exerça um efeito direto, nas células endoteliais vasculares, e vasodilatador, a nível do músculo liso vascular, respetivamente. De facto, o tratamento com este fármaco melhorou não só a resistência à insulina, mas também a função endotelial, na amostra investigada de pacientes com DM2 e IR, sem outras anormalidades metabólicas associadas. (97)

Quer a glibenclamida (sulfonilureia), quer a nateglinida também representam importantes mediadores a nível do endotélio, diminuindo significativamente a síntese de endotelina e de PAI-1, pelo que ambas as substâncias podem retardar a evolução da aterogénese, a longo prazo, na síndrome de resistência à insulina. (98)

Os agonistas do recetor GLP-1, nomeadamente o exenatide, intervêm na função endotelial microvascular, nos marcadores de inflamação e no stress oxidativo, nos pacientes obesos e pré-diabéticos. No entanto, estes efeitos podem estar limitados, particularmente após o consumo de uma refeição com elevado teor de gordura, pelo que são necessários estudos futuros. (99)

Por sua vez, os inibidores da DPP-IV atenuam a degradação das incretinas (dependentes da GIP e do GLP-1), as quais têm efeitos anti-ateroscleróticos e cardioprotetores. Além disso, estes fármacos também atenuam a degradação do SDF-1 e da substância P. Contudo, estas últimas possibilidades anti-aterogénicas necessitam uma investigação mais aprofundada. (100)

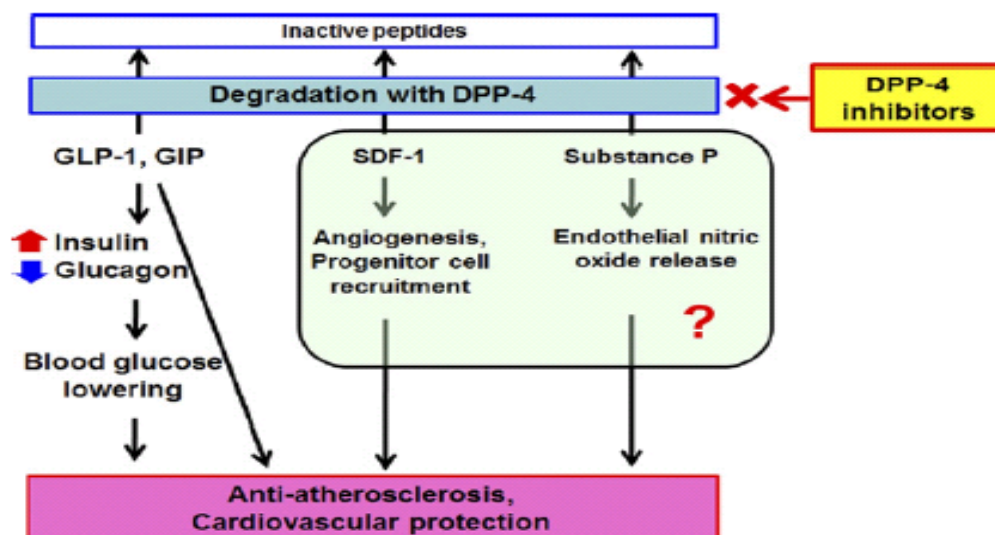


Fig. 5: As ações biológicas da DPP-4 e os seus substratos endógenos significantes. Os inibidores da Dipeptidil-Peptidase-4 (DPP-4 inhibitors), atenuam a degradação das incretinas [GIP (péptido insulínotropico dependente de glicose) e GLP-1 (péptido como o glucagon)], que aumentam a secreção de insulina no pâncreas e inibem a secreção de glucagon, resultando na diminuição da glicose sanguínea. As incretinas têm efeitos antiateroscleróticos e cardioprotetores diretos e indiretos. Os inibidores de DPP-4 também atenuam a degradação do fator 1 derivado da célula estromaL (SDF)-1 e da substância P, o que pode provocar ações antiateroscleróticas e cardioprotectoras, assim como através de uma variedade de mecanismos. No entanto, as últimas possibilidades de ação biológica dos inibidores da DPP-4 precisam de mais investigação. (100)

## 4 - Conclusão

O envelhecimento vascular é um processo gradual que envolve inúmeras alterações, no sistema cardiovascular. À medida que a idade aumenta, as modificações do coração e do sistema vascular são anatómica e fisiologicamente evidentes, visto a idade aparente deste sistema aumentar paralelamente à idade biológica do indivíduo.

No entanto, por vezes, tal paralelismo não se verifica, sendo a idade vascular superior à idade cronológica. Vários estudos demonstraram que certos fatores, como os hábitos tabágicos, a obesidade, a hipertensão arterial, o aumento dos níveis sanguíneos do colesterol, a hiperglicémia e o sedentarismo estão associados ao envelhecimento vascular precoce. Respetiva ou coletivamente, estes fatores estimulam certos processos, tais como a aterogénese, a disfunção endotelial e a inflamação, os quais, por sua vez, provocam determinadas modificações vasculares características de uma faixa etária mais avançada.

Por estes motivos, a modificação do estilo de vida, incluindo uma alimentação saudável, a prática do exercício físico e a cessação tabágica, são determinantes na população, devido ao seu forte contributo para a redução dos efeitos negativos destes fatores. Assim, a adoção de um estilo de vida saudável representa uma medida de carácter prioritário, quer a nível da prevenção, quer a nível do tratamento.

A administração de fármacos deve ser equacionada, especialmente nos casos mais graves.

Em suma, através da revisão bibliográfica que realizei, posso responder afirmativamente à questão da minha tese de mestrado, sublinhando que nunca é demasiado tarde para se alcançar um envelhecimento vascular saudável.

## 5 - Bibliografia

1. Dantas AP, Jimenez-Altayo F, Vila E. Vascular aging: facts and factors. *Frontiers in physiology*. 2012;3:325. PubMed PMID: 22934073. Pubmed Central PMCID: 3429093.
2. Santhanam L, Christianson DW, Nyhan D, Berkowitz DE. Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol*. 2008 Nov;105(5):1632-42. PubMed PMID: 18719233. Pubmed Central PMCID: 2584835.
3. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Rodriguez-Manas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Frontiers in physiology*. 2012;3:132. PubMed PMID: 22783194. Pubmed Central PMCID: 3361078. Epub 2012/07/12. eng.
4. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgraduate medical journal*. 2006 Jun;82(968):357-62. PubMed PMID: 16754702. Pubmed Central PMCID: 2563742. Epub 2006/06/07. eng.
5. Marvin O. Boluyt EGL. Physiological Changes, Organ Systems: Cardiovascular. *Encyclopedia of Aging* 2002 December 5, 2012.
6. WAJNGARTEN M. O Coração no Idoso. Antonio Carlos Lopes (Org) Sistema de Educação Médica Continuada à Distância - PROCLIM - Programa de Atualização em Clínica Médica. 2008 2008;2(43):9-46.
7. Biernacka A, Frangogiannis NG. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging and disease*. 2011 Apr;2(2):158-73. PubMed PMID: 21837283. Pubmed Central PMCID: 3153299.
8. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *European journal of heart failure*. 2003 Aug;5(4):427-34. PubMed PMID: 12921803.
9. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart failure reviews*. 2010 Sep;15(5):479-86. PubMed PMID: 20532978. Pubmed Central PMCID: 2919688.
10. Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *European heart journal*. 1990 May;11 Suppl C:22-9. PubMed PMID: 2188839.
11. Queiroz AC, Kanegusuku H, Forjaz CL. Effects of resistance training on blood pressure in the elderly. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010 Jul;95(1):135-40. PubMed PMID: 20694401.
12. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2012 Jun;30 Suppl:S3-8. PubMed PMID: 23124102.
13. Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW, Jr., Nyhan D. Review article: implications of vascular aging. *Anesthesia and analgesia*. 2011 May;112(5):1048-60. PubMed PMID: 21474663. Epub 2011/04/09. eng.
14. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiology research and practice*. 2011;2011:263585. PubMed PMID: 21845218. Pubmed Central PMCID: 3154449.
15. Severo MD. Disfunção erétil avaliada pelo escore IIEF-5 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica e sua associação com marcadores de risco cardiovascular [Investigação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
16. Julius S. Clinical implications of pathophysiologic changes in the midlife hypertensive patient. *American heart journal*. 1991 Sep;122(3 Pt 2):886-91. PubMed PMID: 1678918.
17. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004 Dec;15(12):2959-64. PubMed PMID: 15579497.
18. Mendes R, Themudo Barata JL. [Aging and blood pressure]. *Acta medica portuguesa*. 2008 Mar-Apr;21(2):193-8. PubMed PMID: 18625098. Envelhecimento e pressao arterial.
19. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Singh-Manoux A, Britton AR, Tabak AG, et al. Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2011 May;57(5):1003-9. PubMed PMID: 21444833.
20. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido DA, Kramer CM, Pyeritz RE, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Oct;38(4):1123-9. PubMed PMID: 11583892.

21. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Nov 1;46(9):1753-60. PubMed PMID: 16256881.
22. Davies JE, Baksi J, Francis DP, Hadjiloizou N, Whinnett ZI, Manisty CH, et al. The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2010 Feb;298(2):H580-6. PubMed PMID: 20008272. Pubmed Central PMCID: 2822572.
23. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010 Oct;65(10):1028-41. PubMed PMID: 20576649. Pubmed Central PMCID: 2950814. Epub 2010/06/26. eng.
24. Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, Silver AE, Gates PE, Jablonski K, et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2009 Jul;297(1):H425-32. PubMed PMID: 19465546. Pubmed Central PMCID: 2711733.
25. Kummer CL, Coelho TC. [Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues.]. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2002 Jul;52(4):498-512. PubMed PMID: 19479115. Antiinflamatorios nao esteroides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais.
26. Gendron ME, Thorin-Trescases N, Villeneuve L, Thorin E. Aging associated with mild dyslipidemia reveals that COX-2 preserves dilation despite endothelial dysfunction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007 Jan;292(1):H451-8. PubMed PMID: 16980343.
27. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. *J Appl Physiol*. 2008 Oct;105(4):1333-41. PubMed PMID: 18599677. Pubmed Central PMCID: 2576023.
28. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009 Feb;296(2):R195-200. PubMed PMID: 18685064. Pubmed Central PMCID: 2643983.
29. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2010 Mar;15(1):17-23. PubMed PMID: 20053922. Pubmed Central PMCID: 2922760.
30. Yung LM, Wong WT, Tian XY, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, et al. Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats. *PloS one*. 2011;6(3):e17437. PubMed PMID: 21479266. Pubmed Central PMCID: 3066200.
31. Schuler MSSGVANMRHSEALSM-WG. Age-Related Changes of Endothelial Dysfunction and Endothelial Progenitor Cells in Patients With Chronic Heart Failure and Healthy Subjects: Effects of Exercise Training. *American Heart Association*. 2009.
32. Knight J, Nigam Y. Exploring the anatomy and physiology of ageing. Part 1--The cardiovascular system. *Nursing times*. 2008 Aug 5-11;104(31):26-7. PubMed PMID: 18727348.
33. Mohan SV, Liao YJ, Kim JW, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell arteritis: immune and vascular aging as disease risk factors. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(4):231. PubMed PMID: 21861860. Pubmed Central PMCID: 3239337.
34. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *Journal of hypertension*. 2011 Oct;29(10):1847-53. PubMed PMID: 21799443.
35. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vascular health and risk management*. 2008;4(3):547-52. PubMed PMID: 18827905. Pubmed Central PMCID: 2515415.
36. Doro MR. ANÁLISE DE ASPECTOS BIODINÂMICOS E CARDIOVASCULARES, RELACIONADOS À ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE: COMPARAÇÃO ENTRE IDOSOS PRATICANTES DE ATIVIDADE FÍSICA E SEDENTÁRIOS. [Investigação]. São Paulo: UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU; 2011.
37. Um coração para a vida. *Revista Factores de Risco*. 90-1.
38. Lopes RA, Neves KB, Carneiro FS, Tostes RC. Testosterone and vascular function in aging. *Frontiers in physiology*. 2012;3:89. PubMed PMID: 22514541. Pubmed Central PMCID: 3322529. Epub 2012/04/20. eng.
39. Koji Hasegawa HK YKB, Yuko Takahashi, Hiromichi Wada, Masatoshi Fujita. Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging. *Japanese Society of Anti-Aging Medicine*. 2012

- 29th February 2012;9:51-60.
40. Hata K, Nakagawa T, Mizuno M, Yanagi N, Kitamura H, Hayashi T, et al. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study. *Tobacco induced diseases*. 2012;10(1):11. PubMed PMID: 22839736. Pubmed Central PMCID: 3489890.
  41. Asgary S, Naderi G, Ghannady A. Effects of cigarette smoke, nicotine and cotinine on red blood cell hemolysis and their -SH capacity. *Experimental and clinical cardiology*. 2005 Summer;10(2):116-9. PubMed PMID: 19641671. Pubmed Central PMCID: 2716233.
  42. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1346-53. PubMed PMID: 8641023.
  43. Calaveras-Lagartos C-MS-B. Effect of Controlling Blood Pressure, Hypercholesterolemia or Smoking on Vascular Age: Pp.20.283. *Journal of hypertension*. 2010 June 2010;28(p e332).
  44. Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *British journal of pharmacology*. 2012 Feb;165(3):591-602. PubMed PMID: 21557734. Pubmed Central PMCID: 3315033.
  45. Wildman RP, Mehta V, Thompson T, Brockwell S, Sutton-Tyrrell K. Obesity is associated with larger arterial diameters in Caucasian and African-American young adults. *Diabetes care*. 2004 Dec;27(12):2997-9. PubMed PMID: 15562225.
  46. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003 Oct;42(4):468-73. PubMed PMID: 12953016.
  47. Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012:476380. PubMed PMID: 22523672. Pubmed Central PMCID: 3317136.
  48. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. *International journal of inflammation*. 2011;2011:529061. PubMed PMID: 21837268. Pubmed Central PMCID: 3151511.
  49. Barton M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010 Oct;460(5):825-37. PubMed PMID: 20635093.
  50. Jr. OP. Hipertensão resistente. Análise crítica da Declaração da AHA - 2008. B - Tratamento da Hipertensão Arterial Resistente. *Revista Factores de Risco*. 2008 JUL-SET 2008:28-32.
  51. Perdigão CMB. Alterações Metabólicas, Estilos de Vida e Hipertensão Arterial. *Revista Factores de Risco*. 2007 Abril-Junho:15-9.
  52. Carlos Perdigão JSD, Evangelista Rocha, Ana Santos. Prevalência e caracterização da Hipertensão Arterial em Portugal. Implicações numa estratégia de Prevenção. Uma análise do Estudo AMALIA. *Revista Factores de Risco*. 2009 Abril-Junho:14-22.
  53. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19. PubMed PMID: 17515982. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
  54. Camolas JML. Ingestão de Gordura e Doença Cardiovascular. Conclusões. *Revista Factores de Risco*. 2010 Janeiro-Março:72-5.
  55. LIMA FELdeA. Ácidos graxos e doenças cardiovasculares: uma revisão. *Revista de Nutrição*. 2000 Maio-Agosto:73-80.
  56. Pereira CM. O papel das gorduras saturadas e insaturadas na doença cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2010 Janeiro-Março:66-71.
  57. CHIARA VLS, Rosilaine; JORGE, Renata and BRASIL, Ana Paula. Ácidos graxos trans: doenças cardiovasculares e saúde materno-infantil. *Revista de Nutrição*. 2002 Setembro:341-9.
  58. Perdigão C. Diabetes e doença cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2009 Julho-Setembro:20-6.
  59. Petrofsky J, Lee S, Cuneo M. Effects of aging and type 2 diabetes on resting and post occlusive hyperemia of the forearm; the impact of rosiglitazone. *BMC endocrine disorders*. 2005 Mar 24;5(1):4. PubMed PMID: 15790404. Pubmed Central PMCID: 1079810.

60. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1527-32. PubMed PMID: 14504252.
61. Sérgio Ferreira de Oliveira PLdL, José Antônio Franchini Ramires. Disfunção Vascular no Diabete Mielito. *Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1998 Setembro-Outubro:892-901.
62. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Diabetes and hypertension. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007 Oct;3(10):667. PubMed PMID: 17893686.
63. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent progress in hormone research*. 2001;56:1-21. PubMed PMID: 11237208.
64. Pereira R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. *Cadernos UniFOA*. 2011 Dezembro:89-94.
65. Serrano Júnior CVH, Roberto H; Nicolau, José Roberto. Diabete melito e infarto agudo do miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1998 Setembro-Outubro:996-1005.
66. Carvalho MJMCBd. Envelhecimento Activo: recomendações para a prática de exercício físico. *Revista Factores de Risco*. 2009 Abril-Junho:64-9.
67. Abreu-Lima C. Prevalência. Caracterização e distribuição dos principais factores de risco cardiovascular em Portugal. Uma análise do Estudo AMALIA. *Revista Factores de Risco*. 2011 Out-Dez; 23:62-63.
68. Rocha P. Actividade física na prevenção das Doenças Cardiovasculares. *Revista Factores de Risco*. 2009 Janeiro-Março:52-7.
69. Flávia Accioly Canuto Wanderley JC. Factores de risco e sua prevenção no doente idoso: papel do exercício físico. *Revista Factores de Risco*. 2011 Julho-Setembro:80-3.
70. American College of Sports Medicine. Position stand on exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:992-1008.
71. Evangelista Rocha FB. Factores de risco cardiovascular e a sua prevenção no doente idoso. Conclusões. *Revista Factores de Risco*. 2011 Julho-Setembro:84-7.
72. Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011 Oct;301(4):H1205-19. PubMed PMID: 21841020. Pubmed Central PMCID: 3197347.
73. Chebotarev DF, Frol'kis VV, Grigorov lu G. [Nutrition and state of health of older persons during physiologic aging]. *Voprosy pitaniia*. 1976 Nov-Dec(6):22-31. PubMed PMID: 193297. Osobennosti pitaniia i sostoianie zdorov'ia liudei starshikh vozrastov pri fiziologicheskom starenii.
74. Pereira CM. A alimentação Sénior! Actualmente as populações vivem mais tempo mas será que podem viver melhor? *Revista Factores de Risco*. 2011 Julho-Setembro 2011:76-9.
75. al Me. Consumo Alimentar, Pressão Arterial e Controle Metabólico em Idosos Diabéticos Hipertensos. *Rev Bras Cardiol*. 2010 Maio-Junho:162-70.
76. Especificidade de Hidratação em Seniores: Causas e Consequências. *Instituto Hidratação e Saúde*.1-6.
77. Camolas J. O Papel do Cálcio no Risco Cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2011 Outubro-Dezembro:24-7.
78. Moura JPd. Álcool e o risco cardiovascular: a propósito de novas metanálises. *Revista Factores de Risco*. 2011 Outubro-Dezembro:14-7.
79. Helga Mendonça MLS. Redução da ingestão de sal como estratégia para a diminuição do risco cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2012 Abril-Junho:24-6.
80. Pardal C. O efeito de fumar na meia idade na qualidade de vida na terceira idade. *Revista Factores de Risco*. 2011 Janeiro-Março:86-90.
81. Rebelo L. Intervenção breve no paciente fumador. Aplicação prática dos «5 As» e dos
82. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. 2008. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. *Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008
83. Rebelo LMhdS. Entrevista. *Revista Factores de Risco*.10-2.
84. Rehman A, Schiffrin EL. Vascular effects of antihypertensive drug therapy. 2010 Aug;12(4):226-32. PubMed PMID: 20514556.
85. Santos EBJ, Melo TFV, Silva DGKC, Júnior GBC. Perfil da Terapêutica Anti-Hipertensiva em uma Unidade Básica de Saúde no Município de Santa Cruz-RN. *Revista Biologia e Farmácia* 2011;5(2):107-115. ISSN 1983-4209.
86. Ting CT et al. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):524-30. PubMed PMID: 7649593.

87. Asmar RG et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4): 922-6. PubMed PMID: 11641310.
88. Zanchetti A. Rosei EA. Dal Palu C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-1676.
89. Lonn E. Yusuf S. Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-925.
90. Migdalis IN. Gerolimou B. Kozanidou G, et al. Effect of fosinopril sodium on early atherosclerosis in diabetic patients with hypertension. *J Med* 1997;28:371-380.
91. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Efeitos do magnésio sobre a estrutura e função vascular. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011; 10(3):39-45.
92. Fonseca FA. [Pharmacokinetics of statins]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005 Oct;85 Suppl 5:9-14. PubMed PMID: 16400390. *Farmacocinetica das estatinas*.
93. José Olímpio Tavares de Souza LMAV. O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral: revisão de literatura. *Rev Neurocienc* 2011. 2011:145-52.
94. Smilde TJ. van den Berkmortel FW. Wollersheim H. et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2000;30:473-480.
95. Ubels FL. Muntinga JH. van Doormaal JJ, et al. Effects of initial and long-term lipid lowering-therapy on vascular wall characteristics. *Atherosclerosis* 2001;154:155-161.
96. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; 47:648-657..
97. Mather K, Verma S, Anderson T. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1344-1350
98. H. Seeger, C. Abletshauser, A. O. Mueck . Effect of Nateglinide and Glibenclamide on Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells from Human Coronary Arteries. *Journal of Cardiology*. 2004; 11 (1-2).
99. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of enxatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. 2012 Jun 8; 11:64. PubMed PMID: 22681705.
100. Murohara T. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59 (3) ISSN 0735-1097/\$36.00 doi:10.1016/j.jacc.2011.09.050