



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Avaliação do *stiffness* arterial e das
complicações macrovasculares no doente
diabético tipo 2**

Ivo Xavier Lopes Leal

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob orientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

Professora Tânia Isabel Martins do Nascimento

2014



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Avaliação do *stiffness* arterial e das
complicações macrovasculares no doente
diabético tipo 2**

Ivo Xavier Lopes Leal

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob orientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

Professora Tânia Isabel Martins do Nascimento

2014

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

Declaração de autoria do trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Ivo Xavier Lopes Leal)

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicatória e agradecimentos

Não podia deixar de começar este trabalho com um obrigado às inúmeras pessoas que tiveram um papel fulcral para que este estudo fosse levado avante.

Em primeiro lugar, quero agradecer às minhas orientadoras, Prof. Tânia Nascimento e Prof. Isabel Ramalinho, pelo apoio, quer pedagógico, quer psicológico, pelas palavras, pelos incentivos e pelo trabalho dispensado comigo, especialmente na última reta deste trabalho.

Aos meus pais, agradeço todo o apoio e paciência para comigo nesta fase importante e final do meu percurso, assim como todas palavras de ânimo e carinho ao longo destes 5 anos. Sem eles, nada disto seria possível! Agradeço, ainda, à minha mãe em especial, pela ajuda na leitura e correção ortográfica deste trabalho.

Um obrigado especial à minha irmã Inês e à minha afilhada Carolina, por me terem “esgotado a paciência” nestes meses de pesquisa e escrita, e, claro, pela sua boa disposição e gargalhadas.

Agradeço a toda a minha família... avós, tios, tias, primos, primas, padrinho e madrinha, por todo apoio psicológico e encorajamento, às vezes, só com um simples “Nós sabemos que és capaz!”.

À minha namorada Joana, um grande obrigado pelo amor, companhia, incentivo, carinho, e paciência incansável para com todo o meu *stress* diário nos altos e baixos deste longo trabalho.

Ao meu grande amigo e irmão Chico, um obrigado pela amizade, companheirismo, apoio constante, desabafos, gargalhadas e ajuda ao longo não só destes meses, como de todos estes anos.

Aos meus amigos dos velhos tempos e destes tempos, ainda, recentes de Universidade, agradeço todas as formas de apoio e ajuda. Em especial à Ivânia, Mariana e João que me acompanharam mais “de perto” e que me animaram e ajudaram sempre no que podiam.

Um obrigado estendido a todos a todos aqueles que passaram por mim durante esta curta/longa “estadia” nesta grande família que é a Universidade do Algarve. Aos colegas, professores, funcionários...

Não podia deixar de agradecer ao pessoal dos meus locais de estágio, Hospital de Tomar e Farmácia da Misericórdia de Tomar, pelo incentivo, ajuda e disponibilização de materiais bibliográficos para o enquadramento deste trabalho. E, claro, por todos os novos conhecimentos transmitidos.

Obrigado, ainda, a todos aqueles que me ajudaram com os inquéritos... foram incansáveis! E não menos importantes, todos os diabéticos que aceitaram participar neste estudo... Obrigado!

Resumo

Introdução: Um diabético tipo 2 tem grande probabilidade de vir a desenvolver complicações macrovasculares, relacionadas com a aterosclerose, sendo responsáveis por quase 90% da mortalidade em diabéticos. O aparecimento destas patologias resulta de um processo multifatorial, englobando vários fatores. O risco cardiovascular (RCV) é acedido por calculadores/preditores específicos, neste caso para diabéticos. Como auxílio nesta avaliação, pode recorrer-se a testes e métodos imagiológicos, como os parâmetros de *stiffness* arterial.

Objetivos: O objetivo principal deste estudo foi avaliar a existência de complicações macrovasculares em doentes diabéticos tipo 2, bem como o seu RCV. Havia ainda como objetivos, avaliar os parâmetros de rigidez arterial, caraterizar os diferentes fatores de risco e traçar o perfil farmacoterapêutico destes doentes.

Métodos: Foram feitos questionários em papel, baseados nos vários fatores de risco e de forma a permitir o acesso ao RCV. Obtiveram-se 70 inquéritos de diabéticos tipos 2, os quais foram analisados estatisticamente pelo *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

Resultados e Discussão: A amostra apresentava uma média de idade de $73,3 \pm 11,1$ anos e era constituída por 52,9% de homens. Grande parte dos diabéticos apresentava estilos de vida saudáveis, sendo a duração média da diabetes de $18,4 \pm 11,2$ anos. Uma percentagem de 28,6% já tinha sofrido um evento cardiovascular. Os valores médios de glicémia em jejum foram de 148 ± 14 mg/dl e a HbA1c média foi de $7,5 \pm 1,1$ %. Os valores de pressão arterial e do perfil lipídico estavam controlados em grande parte dos doentes. Do total, 44,0% e 46,0% encontrava-se com risco muito alto para doença arterial coronária (DAC) e para acidente vascular cerebral (AVC), respetivamente. Não se conseguiu analisar estatisticamente os parâmetros de rigidez arterial.

Conclusão: Apesar de apresentarem hábitos de vida saudáveis, os doentes apresentaram uma elevada prevalência de complicações macrovasculares, bem como valores de risco de DAC e AVC relativamente altos.

Palavras-chave: aterosclerose, complicações macrovasculares, fatores de risco, diabetes *mellitus* tipo 2, risco cardiovascular, *stiffness* arterial,

Abstract

Introduction: A type 2 diabetic has higher probability of developing macrovascular disease, which is mostly related with atherosclerosis, and is responsible by almost 90% of diabetic's mortality. The emerging of this pathology, results of a multifactorial process, which encompasses diverse factors. The cardiovascular risk (CVR) is assessed by specific calculators/predictors for diabetics. To assist in this evaluation, it may be used imagiologic techniques and tests, like the arterial stiffness parameters.

Objectives: The main goal of this study was evaluating the existence of macrovascular disease as well as the CVR in type 2 diabetics. Other objectives were to evaluate the arterial stiffness parameters, characterize various risk factors and trace the pharmacotherapeutic profile of patients.

Methods: Questionnaires were made on paper with questions based on different risk factors, so that it was possible to access the CVR. It were obtained 70 questionnaires of type 2 diabetics, which were statistically analyzed by the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Results and Discussion: The sample presented a mean age of $73,3 \pm 11,1$ years and it consisted in 52,9% male. A big part of the patients had healthy lifestyles and a mean diabetes' duration of $18,4 \pm 11,2$ years. The percentage of 28,6% had suffered from a cardiovascular event. The mean values of fasting blood glucose levels were 148 ± 14 mg/dl and mean HbA_{1c} was $7.5 \pm 1.1\%$. The arterial pressure values and lipid parameters were controlled in most cases. Of total diabetics, 44,0% and 46,0% was at very high risk to develop coronary heart disease (CHD) and stroke, respectively. It was not possible to statistically analyze arterial stiffness parameters due to the low number of respondents who performed these tests.

Conclusion: Despite of presenting healthy lifestyles, the diabetic respondents presented high prevalence of macrovascular complications, as well as CVR relatively high of CHD and stroke.

Keywords: diabetes mellitus type 2, macrovascular disease, atherosclerosis, cardiovascular risk, arterial stiffness, risk factors

Índice

Dedicatória e agradecimentos.....	IV
Resumo	V
Abstract.....	VI
Índice	VII
Índice de figuras	X
Índice de gráficos.....	XI
Índice de quadros.....	XII
Índice de tabelas	XIII
Lista de siglas e abreviaturas	XV
1. Introdução	1
1.1. A diabetes <i>mellitus</i>	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Classificação	1
1.1.3. Epidemiologia.....	3
1.1.4. Complicações da diabetes <i>mellitus</i>	4
1.1.4.1. Complicações microvasculares	5
1.2. Complicações macrovasculares	6
1.2.1. Doença cardiovascular: definição e tipos	7
1.2.2. Epidemiologia.....	8
1.2.3. Mecanismos fisiopatológicos	9
1.2.3.1. O vaso sanguíneo	9
1.2.3.2. Aterosclerose – lípidos, inflamação e disfunção endotelial	10
1.1.1.1. Hipercoagulabilidade	12
1.1.1.2. Sensibilidade à insulina.....	14
1.1.1.3. O efeito da hipoglicemia	16
1.1.1.4. Neuropatia autonómica cardíaca e disfunção cardíaca	17
1.2. Fatores de risco da patologia macrovascular da diabetes <i>mellitus</i>	18
1.2.3.1 Fatores de risco não modificáveis	18
1.2.3.2. Fatores de risco modificáveis	19
1.1.3. Determinação e acesso do risco cardiovascular	24

1.1.3.1.	Alvos de investigação para doença cardiovascular	24
1.1.3.2.	Modelos, calculadores e preditores de risco cardiovascular	25
1.1.3.3.	Métodos imagiológicos auxiliares.....	26
1.1.4.	Influência da terapêutica farmacológica no risco cardiovascular.....	30
1.1.4.1.	Antidiabéticos.....	31
1.1.4.2.	Anti-hipertensores	36
1.1.4.3.	Antidislipidémicos	38
1.1.4.4.	Antiagregantes.....	39
2.	Objetivos	41
3.	Métodos.....	42
3.1.	Desenho do estudo	42
3.2.	Sujeitos.....	42
3.3.	Recolha de Dados	42
3.4.	Variáveis do estudo.....	43
3.5.	Análise estatística	45
3.6.	Questões éticas.....	45
4.	Resultados e discussão	46
4.1.	Caraterização da amostra	46
4.2.	Hábitos de vida	47
4.2.1.	Hábitos tabágicos.....	47
4.2.2.	Exercício físico.....	48
4.2.3.	Hábitos Alimentares	48
4.3.	Análise das patologias diagnosticadas	49
4.3.1.	Complicações microvasculares	50
4.3.2.	Complicações macrovasculares.....	51
4.3.3.	Outras patologias	54
4.4.	Perfil Cardiometabólico	57
4.4.1.	Glicemia	57
4.4.2.	Perfil lipídico	60
4.4.3.	Pressão arterial.....	62
4.5.	Risco cardiovascular	64

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

4.5.1.	Hereditariedade.....	64
4.5.2.	Avaliação do risco cardiovascular.....	64
4.5.3.	<i>Stiffness</i> arterial.....	69
4.6.	Fármacos.....	70
4.6.1.	Antidiabéticos.....	70
4.6.2.	Anti-hipertensores.....	71
4.6.3.	Antidislipidémicos.....	72
4.6.4.	Antiagregantes.....	72
4.6.5.	Outros fármacos.....	73
5.	Discussão.....	74
6.	Conclusão.....	84
6.	Referências Bibliográficas.....	86
ANEXO I - Antidiabéticos, mecanismos de ação, efeitos no peso e glicemia, e fármacos comercializadas em Portugal com posologia.....		93
ANEXO II - Diagrama das <i>guidelines</i> recomendadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia para a escolha da farmacoterapia da diabetes tipo 2.....		94
ANEXO III - Inquérito aplicado na realização deste estudo.....		95

Índice de figuras

Figura 1.1 - Total de diabéticos por região do mundo em 2013. Adaptado de IDF (2) ..	4
Figura 1.2 - <i>Continuum</i> glicémico com relação às complicações micro e macrovasculares ao longo do tempo. Fonte: ESC (24)	7
Figura 1.3 - Esquema da constituição de um vaso sanguíneo. Fonte: Seeley <i>et al</i> (33)	10
Figura 1.4 - Evolução do processo aterosclerótico (1→4). Adaptado de Ross (31)	11
Figura 1.5 - Causas e alterações nas várias estruturas do vaso sanguíneo que levam ao aumento do <i>stiffness</i> arterial. Adaptado de Zieman <i>et al</i> (63)	29

Índice de gráficos

Gráfico 4.1 - Distribuição dos hábitos tabágicos pelas faixas etárias.....	47
Gráfico 4.2 - Distribuição dos inquiridos com base no número de patologias que apresentavam, excluindo a diabetes.....	56
Gráfico 4.3 - Relação do índice de massa corporal (IMC) com número de patologias.	57
Gráfico 4.4 - Relação da prática de exercício físico com risco de DAC.....	66
Gráfico 4.5 – Associação entre história familiar de doenças cardiovasculares e risco para AVC.....	68
Gráfico 4.6 - Distribuição da utilização dos fármacos antidiabéticos na amostra.....	71
Gráfico 4.7 - Distribuição dos diferentes fármacos anti-hipertensores pela amostra. ...	71
Gráfico 4.8 - Distribuição dos diferentes fármacos antilipidémicos pela amostra. ..	72
Gráfico 4.9 - Distribuição dos fármacos antiagregantes pela amostra total.	72

Índice de quadros

Quadro 1.1 - Objetivos terapêuticos para a diabetes <i>mellitus</i> . Adaptado de ESC, Fowler, Schnell <i>et al</i> e Giorgino <i>et al</i> (5,11,24,27,39)	20
Quadro 1.2 - Procedimentos a tomar consoante o estado do doente diabético no âmbito de doença cardiovascular. Adaptado de Giorgino <i>et al</i> (29)	26
Quadro 1.3 - Índices de <i>stiffness</i> arterial. Adaptado de Mackenzie (65)	31
Quadro 1.4 - <i>Guidelines</i> de terapêutica antiagregante plaquetária. Adaptado de ADA (6)	40

Índice de tabelas

Tabela 4.1 - Distribuição da amostra em função da idade e género.	46
Tabela 4.2 - Associação do tabagismo com género.....	47
Tabela 4.3 - Distribuição da prática de exercício físico, tipos de exercícios e frequência dessa prática.....	48
Tabela 4.4 - Distribuição das nefropatias, neuropatias e retinopatias pela amostra.....	50
Tabela 4.5 - Associações entre a existência de complicações microvasculares com género, idade e hábitos de vida.....	51
Tabela 4.6 - Distribuição do número de patologias cardiovasculares por indivíduo.....	52
Tabela 4.7 - Distribuição do número de patologias cardiovasculares por indivíduo.....	52
Tabela 4.8 - Relação entre os diabéticos com e sem complicações cardiovasculares e fatores de risco.....	53
Tabela 4.9 - Frequências do uso de dispositivos médicos cardiovasculares.	54
Tabela 4.10 - Distribuição dos diferentes tipos de patologias entre os inquiridos.	55
Tabela 4.11 - Distribuição da amostra consoante os valores dos parâmetros glicémicos e respetivas médias.	57
Tabela 4.12 - Associação da glicemia em jejum com o género, a idade, hábitos de vida e características clínicas.....	58
Tabela 4.13 - Associação da hemoglobina glicosilada com o género, a idade, hábitos de vida e características clínicas.....	59
Tabela 4.14 - Distribuição da amostra consoante os valores dos parâmetros lipídicos e respetivas médias.....	61
Tabela 4.15 - Associação entre triglicéridos e hábitos tabágicos, alimentação, IMC e complicações.	61
Tabela 4.16 - Associação entre colesterol total e hábitos tabágicos, alimentação, IMC e complicações.	62
Tabela 4.17 - Distribuição da amostra consoante os valores da pressão arterial e respetivas médias.....	62

Tabela 4.18 - Associação entre pressão sistólica e variáveis sociodemográficas, hábitos de vida, características clínicas e parâmetros metabólicos.....	63
Tabela 4.19 - Distribuição dos familiares mencionados nos indivíduos que diziam ter história familiar de doenças cardiovasculares.	64
Tabela 4.20 - Distribuição dos riscos de desenvolver DAC e AVC, fatais ou não, para os próximos 10 anos e médias, respetivas.	65
Tabela 4.21 - Associação do risco para desenvolver DAC com género e idade.	65
Tabela 4.22 - Associação do risco para desenvolver DAC fatal com alimentação e IMC.	67
Tabela 4.23 - Relação entre duração da diabetes e risco de DAC fatal ou não e AVC.	67
Tabela 4.24 – Associações entre o risco para DAC e parâmetros cardiometabólicos... ..	68
Tabela 4.25 - Médias de <i>índice β</i> , <i>augmentation pressure</i> e <i>augmentation index</i> para as várias variáveis possíveis de avaliar.	70
Tabela 4.25 - Distribuição número de fármacos de cada classe pela amostra.....	73
Tabela 4.26 - Distribuição dos grupos fármacos usados de forma crónica na amostra.	73

Lista de siglas e abreviaturas

AACE/ACE - *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology*

ACCORD – *Action to Control the Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADN – ácido desoxirribonucleico

ADVANCE – *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Control Evaluation*

ADP – difosfato de adenosina

AGE – produtos avançados de glicação

Apo B – apoproteína B

ARA – antagonista do recetor de angiotensina

AT-II – angiotensina II

ATP – trifosfato de adenosina

AVC – acidente vascular cerebral

BCC – bloqueador dos canais de cálcio

CV - cardiovascular

DAC – doença arterial coronária

DAP – doença arterial periférica

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*

DCV – doença cardiovascular

DIGAMI - *Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*

DM – diabetes *mellitus*

DMG - diabetes *mellitus* gestacional

DMT1 - diabetes *mellitus* tipo I

DMT2 - diabetes *mellitus* tipo II

DPP-4 – dipeptidil peptidase 4

ECG - eletrocardiograma

EM – enfarte do miocárdio

EPIC-Norfolk - *Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition*

EURODIAB – Estudo Europeu e Diabetes

FT – fator tecidual

FDA – *Foods and Drugs Administration*

FVII – fator VII

GLP-1 – *glucose-like peptide 1*

HbA_{1C} – hemoglobina glicosilada

HDL – lipoproteínas de alta densidade

HTA – hipertensão arterial

IC – insuficiência cardíaca

IDF – *International Diabetes Federation*

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IL - interleucina

IMC – índice de massa corporal

IMT – espessura da média-íntima

LDL – lipoproteína de baixa densidade

MAPK – *mitogen-activated protein kinase*

MMP - metaloprotease

NAC – neuropatia autonómica cardíaca

NO – óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAI-1 – inibidor do tipo I do ativador do plasminogénio

PDGF – *platelet-derived growth factor*

PERISCOPE - *The Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*

PI3K – *phosphatidylinositol 3-kinase*

PP – pressão de pulso

PROactive - *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*

PWV – velocidade de onda de pulso

SCA – síndrome coronária aguda

SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

RCV – risco cardiovascular

ROS – espécies reativas de oxigénio

TG - triglicéridos

TNF - interferão

tPA – ativador do plasminogénio tecidual

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VADT – *Veterans Affairs Diabetes Trial*

VCAM-1 – molécula de adesão de células vasculares-1

VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade

1. Introdução

1.1. A diabetes *mellitus*

1.1.1. Definição

Segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), a diabetes *mellitus* (DM) é caracterizada por uma desordem metabólica de etiologia múltipla, composta por uma hiperglicemia crónica e por distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção e/ou ação da insulina. (1)

A insulina é uma hormona produzida pelas células β dos ilhéus de Langerhans, localizados no pâncreas endócrino, que permite que a glucose em circulação no organismo entre nas células, onde é depois convertida em energia ou armazenada sob a forma de glicogénio. Havendo alterações na ação e/ou excreção da insulina vão ocorrer, consequentemente, problemas na absorção da glucose, que se manterá em circulação, originando o estado de hiperglicemia, que se tornará crónica. (2) A curto prazo e quando não tratada, a hiperglicemia pode levar a sintomas como polidipsia, polifagia, sonolência, letargia, alterações da visão, cetoacidose, infeções recorrentes, perda de peso e poliúria. (3,4) A longo prazo, este estado patológico leva à alteração e, posterior, danificação do sistema vascular do organismo, podendo ter como alvo os vasos sanguíneos de pequeno calibre ou os de grande calibre, assumindo a designação de patologia micro e macrovascular, respetivamente. (5)

1.1.2. Classificação

Esta patologia crónica foi classificada pela primeira vez em 1980, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), mas desde aí, a classificação proposta já sofreu algumas alterações. Assim, a DM tem como tipos predominantes a diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). Existem outras categorias menos frequentes como a diabetes gestacional (DMG) e os tipos raros relacionados com síndromes genéticas, patologias do pâncreas exócrino, endocrinopatias, exposição a certos xenobióticos, vírus, entre outras possíveis causas desconhecidas. (3,4,6)

A DMT1 tem causa idiopática ou autoimune, ocorrendo um ataque às células produtoras de insulina pelo sistema imunitário, nomeadamente linfócitos T e macrófagos, (7) o que leva à incapacidade de produzir insulina. Os indivíduos que

sofram deste tipo de DM devem adotar uma terapia baseada na administração de insulina, a par de uma alimentação cuidada e exercício físico. Normalmente, tem maior prevalência em crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos, e os sintomas, antes referidos, manifestam-se de forma súbita, sendo a cetoacidose mais frequente neste tipo de DM. (2) Em geral, esta patologia ocorre em indivíduos não obesos, mas também os obesos podem desenvolver DMT1. Cerca de 85 a 90% dos casos caracterizam-se pela presença de anticorpos específicos, responsáveis pelo desencadeamento da destruição das células dos ilhéus ou da insulina, isto quando tem origem autoimune. Relativamente à causa idiopática, os indivíduos apresentam uma insulinopenia permanente sem evidências de processo autoimune, porém os indivíduos nesta situação são maioritariamente africanos ou asiáticos. (1) Pensa-se, ainda, que a DMT1 possa ter a ver com fatores ambientais. (3)

A DMT2 representa 85 a 95% de todos os diabéticos, geralmente indivíduos adultos. No entanto, recentemente vêm surgindo cada vez mais casos de crianças que padecem desta enfermidade relacionada, fundamentalmente, com os estilos de vida. No caso da DMT2, a insulina continua a ser produzida pelo organismo, mas não é suficientemente produzida ou não é devidamente reconhecida pelas células, fenómeno designado de resistência à insulina. As causas mais comuns são a obesidade, uma dieta rica em açúcares e gorduras, a inatividade física, a idade avançada, a história familiar da doença, a etnia ou hiperglicemia durante a gravidez. Muitas das pessoas desconhecem padecer de DMT2, isto porque os sintomas vão aparecendo muito lentamente ou, por vezes, não chegam sequer a manifestar-se, levando a que, com frequência, só tenham este diagnóstico quando já têm comorbilidades associadas. Nem sempre é necessária a insulina como terapêutica, estando na primeira linha de tratamento a alimentação cuidada e exercício associados ou não a antidiabéticos orais. (2,7)

A DMG diz respeito às mulheres que desenvolvem resistência à insulina, tendo, por isso, estados de hiperglicemia durante a gravidez e que desaparecem, normalmente, no fim da gravidez. Julga-se que tal situação ocorra devido a hormonas produzidas pela placenta que podem bloquear a ação da insulina. A sua manutenção passa por uma alimentação cuidada, exercício moderado ou antidiabéticos orais, se as duas primeiras alternativas não foram efetivas. Para a mãe, advém maior probabilidade de vir a desenvolver a mesma condição numa próxima gravidez e/ou, posteriormente, vir a desenvolver DMT2. O bebé tem, também, maior probabilidade de desenvolver DMT2

ao longo da vida adulta. (2) Mulheres mais velhas têm elevado risco de desenvolver DMG, bem como aquelas que apresentam história prévia de intolerância à glucose ou de bebês grandes para idade gestacional, pertencentes a etnias de alto risco, e qualquer mulher grávida que tenha valores de glicemia elevados em jejum ou ao acaso. (1)

1.1.3. Epidemiologia

Tendo em conta os números do relatório anual de 2013 da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estima-se que, nesse ano, existissem no planeta cerca de 382 milhões de pessoas afetadas por esta patologia, representando 8,3% da população mundial (Figura 1.1). Destes, 46% não sabem que padecem de DM, e 80% dos afetados são de países de médio ou baixo desenvolvimento, o que dificulta a deteção e tratamento da doença. É de frisar que a maior percentagem de diabéticos tem entre 40 e 59 anos. Face a estes números, estima-se que, em 2035, existam 592 milhões de diabéticos. (2)

De todas as regiões, o Pacífico oeste é a que apresenta maior número de diabéticos, e a África é o continente com menor percentagem de diabéticos, isto porque muitos não estão identificados devido ao fraco poder económico e lento desenvolvimento, ainda assim, será a região que inflacionará mais este número, aumentando o valor próximo de 100% em 25 anos. Nas regiões urbanas existe quase o dobro da percentagem de diabéticos das áreas rurais. (2)

Considerando os diferentes tipos de DM, existem aproximadamente 497 mil crianças até aos 14 anos com DMT1, e ocorreram cerca de 21 milhões de casos de DMG em 2013, que apesar de ser uma situação transitória, predispõem para uma futura DMT2. Considerando que os outros tipos de DM são raros, a restante percentagem de diabéticos diz respeito, quase, exclusivamente a DMT2. No que respeita à mortalidade associada à doença, morreram 5,1 milhões de diabéticos, correspondendo a 8,4% de todas as causas de morte. (2)

Na Europa existem 56 milhões de diabéticos e em Portugal o valor ronda 1 milhão, ou seja, 12,9% da população entre os 20 e os 79 anos são diabéticos, e cerca de 26,4% da população entre os 20 e os 79 anos está num estadio de hiperglicemia intermédia. Todavia, também no nosso país perto de 44% não estão diagnosticados. Desde 2003, a incidência desta patologia aumentou 3,8%. Os homens são os que representam a maior fatia percentual quer de indivíduos diagnosticados, quer não diagnosticados. A nível de

faixas etárias, 54,6% pertencem à faixa dos 60 aos 79 anos, 25,8% têm entre 40 e 59 anos e 4,1% correspondem dos 20 aos 39 anos. (8)

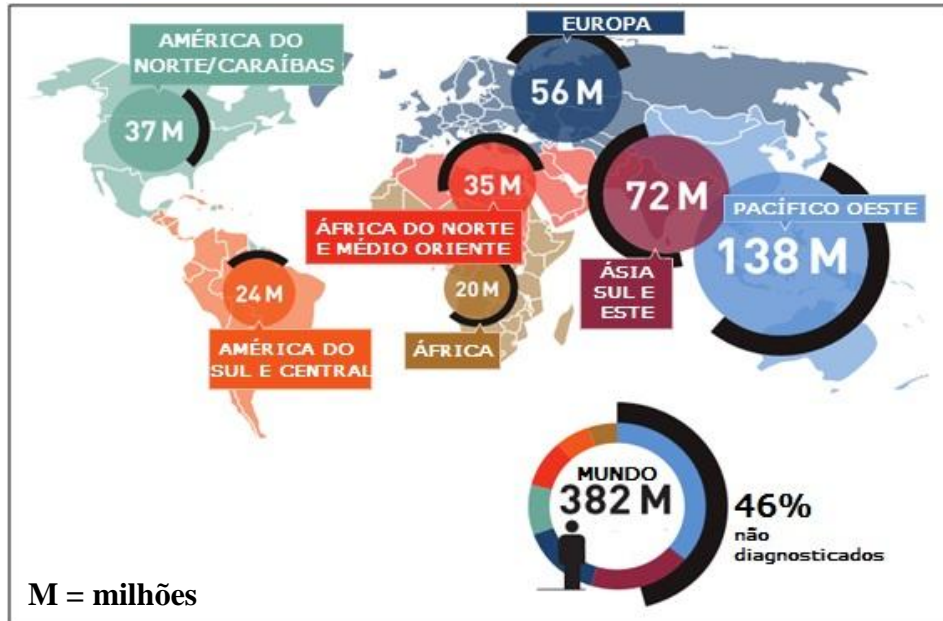


Figura 1.1 - Total de diabéticos por região do mundo em 2013. Adaptado de IDF (2)

No nosso país, em 2012, os diabéticos tipo 1 eram aproximadamente 3200 até aos 19 anos, e 4,2% das parturientes apresentaram DMG, sendo que a prevalência aumenta com a idade. A mortalidade associada à DM representou 4,5% do total de óbitos e 13,4% dos casos relativos à letalidade intra-hospitalar é respeitante a diabéticos. A taxa de internamento por menos de 24 horas (*day cases*) nos hospitais do Sistema Nacional de Saúde (SNS) por diagnósticos associados ou principais por DM tem vindo a aumentar, tendo os diabéticos um aumento de duração média de internamento de 3 dias em relação a não diabéticos. (8,9)

No que se refere a custos associados, a DM levou ao gasto de 548 mil milhões de dólares, o que corresponde a 11% dos gastos mundiais com a saúde em 2013. (2) A nível nacional, esta patologia constitui 8% dos gastos diretos em saúde. (9)

1.1.4. Complicações da diabetes mellitus

Os doentes com DM apresentam risco aumentado de sofrer diversos problemas de saúde, já que valores elevados de glicemia frequentes originam patologias relacionadas, maioritariamente, com o coração, sistema vascular, olhos, rins e sistema neurológico.

Quer as complicações microvasculares, quer as macrovasculares têm mecanismos fisiopatológicos e etiológicos semelhantes. (10)

Apesar da incidência de doença cardiovascular (DCV) ser francamente superior nos diabéticos quando comparados com indivíduos sem DM, mesmo entre a DMT1 e a DMT2, observa-se que a segunda está associada a maiores taxas de mortalidade. (11)

Para além destas complicações, podem ocorrer alterações relacionadas com a saúde oral e dispneia do sono. A saúde oral pode ser afetada, pois há um aumento da suscetibilidade à inflamação, que pode ocorrer nas gengivas, levando, por vezes, à perda de dentição e problemas cardiovasculares (CV). A DMT2 parece estar relacionada com problemas de sono como a apneia do sono obstrutiva, com uma incidência de 23% em doentes com DMT2, o que se pensa ser explicado pelo excesso de peso. (2,12,13)

1.1.4.1. Complicações microvasculares

As patologias microvasculares, como já foi referido, dizem respeito às alterações dos pequenos vasos sanguíneos e nestas são englobadas as retinopatias, as nefropatias e as neuropatias. Estas são, por si só, consideradas como preditores de eventos CV. (5)

As retinopatias são um conjunto de patologias do olho que podem danificar a retina periférica e/ou a mácula, e até levar à cegueira, sendo as mais comuns complicações microvasculares da DM. As alterações patológicas, desencadeadas não só pela hiperglicemia, mas também pela associação de dislipidemia e hipertensão arterial (HTA), levam ao bloqueio da rede de vasos ligada à retina, levando a alterações de visão. (2,5,10)

A nefropatia diz respeito a patologias renais que são mais comuns nos diabéticos do que em indivíduos considerados “saudáveis”, sendo a DM a principal causa de insuficiência renal crónica. Tal como nas retinopatias, as alterações metabólicas resultantes da DM vão danificar os pequenos vasos, levando a alterações a nível dos rins e diminuindo a sua eficiência. Tudo isto pode levar, por ventura, à falência renal. (2,10)

A hiperglicemia associada à HTA pode provocar danos nos nervos por todo o organismo, desencadeando neuropatias, as quais podem manifestar-se de diversas formas e podem levar a problemas associados à digestão, micção, disfunção erétil e ao pé diabético, talvez mais usual, uma vez que as áreas mais afetadas são as extremidades.

As neuropatias periféricas podem originar dor, formigamentos e perda de sensibilidade que, em casos extremos, pode levar à propensão a infeções e ulcerações que, muitas vezes, precedem a amputação do membro. Um diabético tem 25 vezes mais probabilidade de vir a ser amputado que uma pessoa saudável. (2,10)

Para prevenir a incidência destas complicações, o diabético deve controlar adequadamente a sua glicemia, perfil lipídico e pressão arterial, e, ainda, fazer exames oftalmológicos regulares e vigiar frequentemente os seus membros inferiores. (2)

1.2. Complicações macrovasculares

A DM contribui para o aumento do risco de desenvolvimento de DCV, sendo este conjunto de patologias a primeira causa de morte nos diabéticos e, como consequência, representam um aumento dos custos da saúde. (5,14) Pensa-se que o risco de mortalidade CV em diabéticos é 2 a 4 vezes maior que em pessoas sem DM, (15) e muitos estudos concluíram que um indivíduo com DM tem tanta probabilidade de vir a ter um evento CV quanto um indivíduo não diabético que já teve um primeiro evento, apesar de outros autores não concordarem. (2) Para além disto, um diabético tem, também, maior dificuldade de recuperação e maior probabilidade de recorrência. (16)

Muitos autores têm concluído que a hiperglicemia está intimamente relacionada com o risco cardiovascular (RCV). Existem várias evidências que muitos indivíduos, mesmo antes de serem diagnosticados com DM, têm, já, um RCV aumentado (Figura 1.2). (17,18) Num estudo de 2002, realizado na Suécia verificou-se que, do total de utentes sem diagnóstico de DM que davam entrada em 2 hospitais por enfarte do miocárdio (EM), 35% tinham uma tolerância diminuída à glicose e 31% tinham, efetivamente, DM. (19) No caso de acidentes vasculares cerebrais (AVC), parece que a hiperglicemia ocorre em 30 a 40% dos casos, mesmo sem história prévia de diabetes. (20) Outro estudo observou que os diabéticos internados por EM, com uma glicemia pós-admissão entre 110 e 140mg/dl, tinham um *odds ratio* para a mortalidade inferior aos indivíduos com glicemia superior a 200mg/dl. Isto confirmou que uma menor glicemia na admissão hospitalar era determinante para uma maior taxa de sobrevivência ao EM e que existe um impacto significativo da glicemia na DCV. (21)

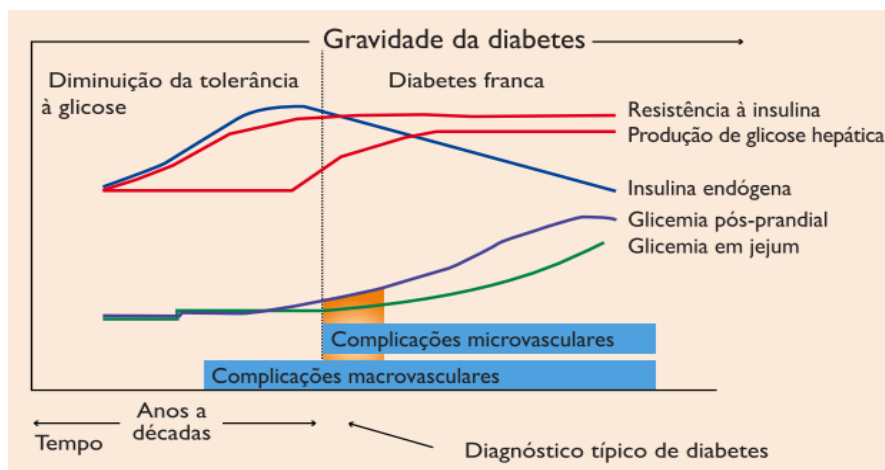


Figura 1.2 - *Continuum* glicémico com relação às complicações micro e macrovasculares ao longo do tempo. Fonte: ESC (22)

1.2.1. Doença cardiovascular: definição e tipos

As DCV representam um grupo diversificado de patologias que afetam não só o coração como os grandes vasos sanguíneos, incluindo veias e artérias, e que, geralmente, estão relacionadas com processos ateroscleróticos. A aterosclerose é um processo inflamatório crónico que afeta, progressiva e silenciosamente, as paredes de artérias. Podem-se dividir as DCV relativas a aterosclerose em doença isquémica cardíaca/arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular, doença arterial periférica (DAP) e doença arterial/da aorta. Existem outros tipos não relacionados com a aterosclerose como a doença coronária congénita, cardiomiopatias e arritmias. (23,24)

A DAP ocorre quando há obstrução das artérias, excluindo a aorta e as artérias coronárias e cerebrais, havendo défice de fornecimento sanguíneo a um ou vários órgãos do corpo, estando os seus sintomas associados ao órgão afetado. (25)

A doença cerebrovascular é um conjunto de alterações cerebrais com relação aos vasos que abastecem o cérebro. Esta resulta, muitas vezes, em AVC que pode ser isquémico, por deficiência de perfusão sanguínea ao cérebro, geralmente por aterosclerose, ou hemorrágico, se resultar do rebentamento de um vaso devido, maioritariamente, à HTA. (23–25)

A DAC é resultado da obstrução à passagem do sangue nas artérias que fornecem o miocárdio. A manutenção desta ocorrência pode originar uma isquemia do miocárdio, ou seja, uma falta de perfusão de sangue rico em oxigénio que, muitas vezes, é assintomática. Isto pode levar a síndrome coronária aguda (SCA) que pode representar

lesões graves como a angina de peito ou o EM. A SCA é um conjunto de sinais e sintomas relacionados com o coração, cujos principais sintomas são a dor precordial em aperto, sudorese e dispneia. A angina caracteriza-se por uma dor torácica transitória ou uma sensação de pressão devido à falta de oxigenação do coração. O EM ocorre quando o fluxo de sangue é reduzido bruscamente para o coração, produzindo destruição do músculo cardíaco por falta de oxigenação. Se a área afetada resultante do local do enfarte, for muito extensa pode originar incapacidade grave ou morte. Caso a área seja menos extensa, pode originar insuficiência cardíaca (IC) aguda ou choque. (25)

A cardiomiopatia diabética é uma doença do músculo cardíaco causada por alterações metabólicas deste músculo. Esta desencadeia um conjunto de anormalidades estruturais, as quais levam, normalmente, a hipertrofia ventricular esquerda e disfunção sistólica e/ou diastólica. Também este estado patológico dificulta a circulação sanguínea podendo levar a IC. (25,26)

A IC é resultado do débito cardíaco insuficiente, não satisfazendo as necessidades de oxigénio e nutrientes do organismo. Esta vai piorando com o tempo, sendo que quando atinge um estadió grave, passa a designar-se IC congestiva. Pode resultar de qualquer patologia cardíaca. (25)

1.2.2. Epidemiologia

Segundo a OMS, as DCV são a primeira causa de mortalidade a nível mundial, constituindo 48% das causas de morte. (24) A nível epidemiológico, são as DCV, relacionadas com a aterosclerose, as que são mais frequentes, tendo uma distribuição entre 85 e 88% de todas as DCV, (24) apresentando o EM e o AVC a maior representatividade. (23) Relativamente aos doentes com DM, estes têm aproximadamente 40% de incidência de DCV e, por outro lado, mais de 60% de doentes com DMT2 morrem de EM ou AVC, mundialmente. (27,28) A mortalidade por DCV em diabéticos ronda os 75 e os 80%. (29) Tendo em conta o AVC, em Portugal no ano de 2012, 27,8% dos internamentos por AVC diziam respeito a diabéticos, sendo que este número tem vindo a crescer ao longo dos anos. Da mesma forma, a letalidade intra-hospitalar associada ao diabético com AVC tem aumentado desde 2010, estando, recentemente, nos 13,7%. Um cenário semelhante passa-se com os internamentos de diabéticos por EM, constituindo 31,2% dos casos de internamento por esta causa. Já a

letalidade intra-hospitalar subjacente a estes internamentos tem vindo a diminuir, constituindo 9,5% da letalidade intra-hospitalar. (8)

1.2.3. Mecanismos fisiopatológicos

O mecanismo principal que leva ao desenvolvimento de DCV é a aterosclerose. Este processo resulta de uma inflamação crónica no endotélio arterial, que leva ao espessamento das paredes das artérias por interações entre lipoproteínas alteradas, linfócitos T, macrófagos e os constituintes normais da parede. (5,30) O dano endotelial é fruto de vários fatores como a hiperglicemia, dislipidemia, HTA, citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigénio (ROS), fumo do tabaco e toxinas ambientais, fatores que vão levar a alterações no fenótipo celular vascular. (28,31) Os danos ateroscleróticos ocorrem, principalmente, nas artérias de médio e grande calibre e nas artérias musculares, podendo levar a problemas de isquemia no coração, no cérebro e nas extremidades. (31)

1.2.3.1. O vaso sanguíneo

Para melhor compreender a aterosclerose é necessário perceber como é composto o vaso sanguíneo (Figura 1.3). Esta estrutura é, normalmente, constituída por 3 camadas principais: a túnica íntima, média e adventícia. A primeira é constituída pelo endotélio mais exterior, seguida de uma camada subendotelial. (32,33) As células endoteliais apresentam *tight functions* que previnem a entrada de certas moléculas, entre as quais lipoproteínas. (28) Nas artérias, existe uma lâmina elástica interna a separar esta túnica da túnica média, composta, principalmente, por elastina, e apresentando pequenas aberturas, as fenestras, que permitem difusão de substâncias. A túnica média, por sua vez, apresenta camadas de células musculares lisas, as quais se interpõem com moléculas por elas produzidas como fibras e lamelas elásticas, fibras reticulares de colagénio tipo III, entre outras. Tal como entre as duas primeiras túnicas, entre a túnica média e a adventícia existe uma lâmina elástica externa mais fina. Por fim, a túnica adventícia é composta por colagénio tipo I e fibras elásticas. No caso dos grandes vasos, e mais frequentemente em veias, pode existir *vasa vasorum*, podendo ser arteríolas, capilares ou vénulas com a função de nutrição dos grandes vasos. (32,33)

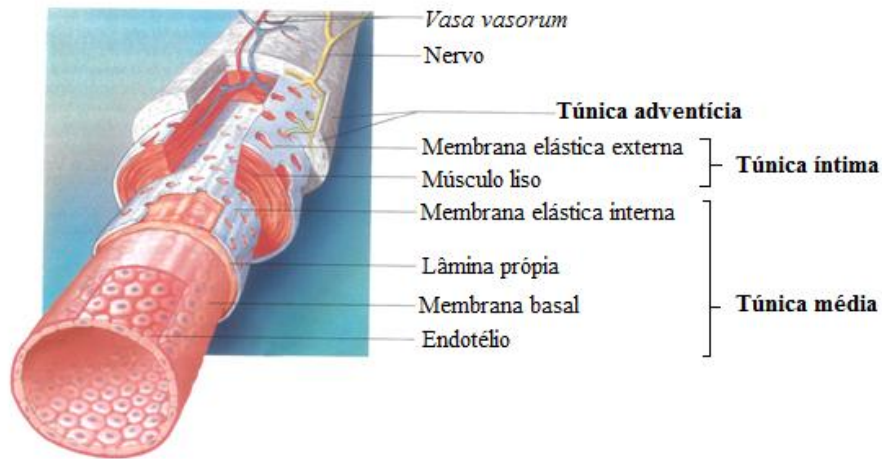


Figura 1.3 - Esquema da constituição de um vaso sanguíneo. Fonte: Seeley *et al* (33)

1.2.3.2. Aterosclerose – lípidos, inflamação e disfunção endotelial

O processo aterosclerótico (Figura 1.4) inicia-se pela oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que se vão acumular em torno das paredes arteriais. Esta oxidação é facilitada por uma enzima produzida no endotélio, a angiotensina II (AT-II), que, para permitir esta oxidação, favorece, também, a produção excessiva de radicais superóxido. Esta reação oxidativa vai levar a uma série de respostas em cadeia, sendo a primeira ação ao nível dos monócitos. Estas células imunitárias vão-se infiltrar através das *tight junctions* enfraquecidas para a zona subendotelial dos vasos e vão diferenciar-se em macrófagos, sob a influência da interleucina (IL)-1 do endotélio. (5,28,30,31)

Os novos macrófagos, para além de libertarem citocinas, metaloproteases (MMP) e outras enzimas hidrolíticas, vão acumular partículas de LDL oxidado que, também, atravessaram as junções intercelulares para formar *foam cells*. Estas células produzem não só o fator estimulante da colónia de macrófagos que vai estimular a proliferação de mais macrófagos, como também, IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , estimulando a produção da molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) na superfície endotelial. A VCAM-1 promove a adesão de linfócitos T ao endotélio, que, ao atingirem a zona subendotelial, vão ser ativados por reconhecimento dos antígenos presentes nos macrófagos. Isto leva à produção de interferão γ , TNF- α e β , amplificando a resposta inflamatória e induzindo a proliferação de músculo liso. Esta proliferação de células musculares lisas na íntima é seguida de produção de matriz extracelular e acumulação de colagénio *cross-linked* e proteoglicanos. (5,28,30,31)

Se o processo se mantiver, as lesões irão levar ao espessamento da parede arterial, que vai sendo compensado pela dilatação do vaso, de forma a tentar que o lúmen se mantenha similar, processo chamado de remodelação. Porém, este fenómeno é insuficiente quando a infiltração das células inflamatórias continua, a proliferação de células musculares lisas permanece e há formação de tecido fibroso, levando à incapacidade de maior dilatação por parte da artéria e podendo alterar o fluxo sanguíneo que passa pela lesão. Tudo isto vai resultar numa lesão aterosclerótica ou ateroma, lesão que, quando sofre rutura, leva a EM, trombose, AVC, entre outros. A rutura dá-se através da degradação da zona externa fibrosa da placa por MMP. (5,28,30,31)

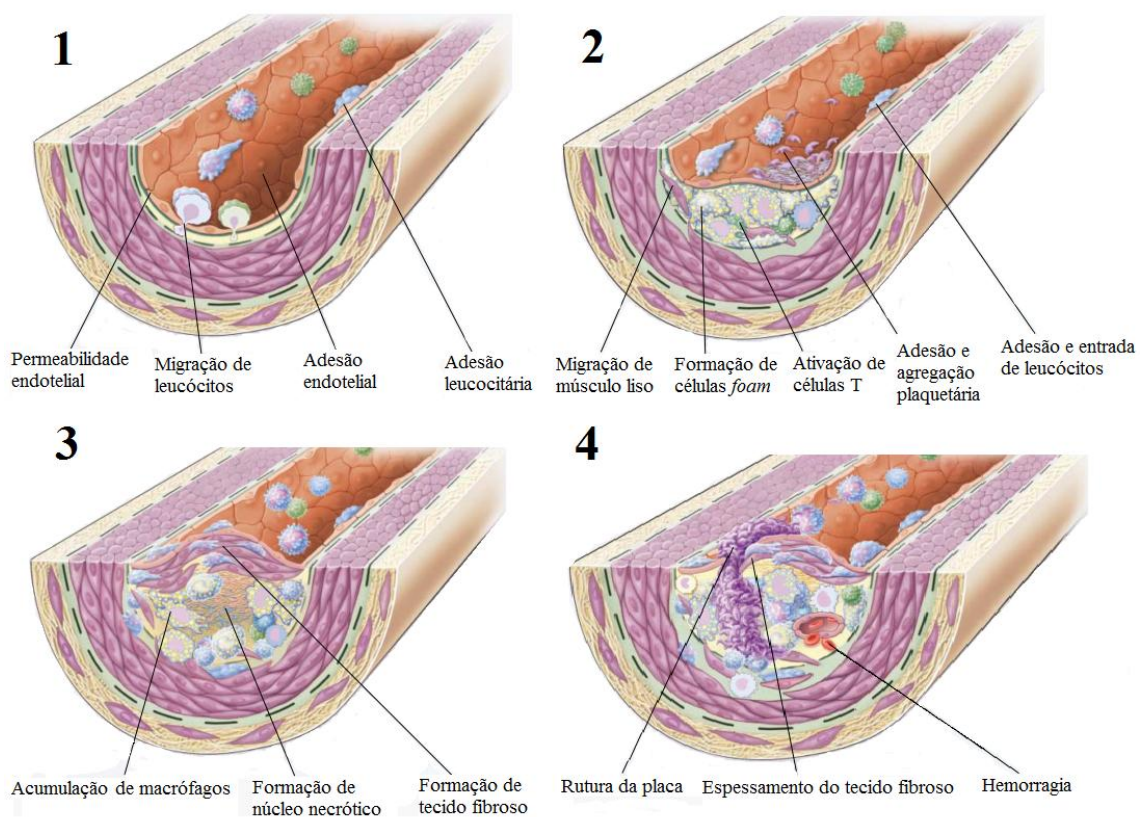


Figura 1.4 - Evolução do processo aterosclerótico (1→4). Adaptado de Ross (31)

Ao avaliar ateromas de indivíduos com e sem DM, num estudo realizado por *Purushothaman et al*, verificou-se que os ateromas respeitantes à DM possuíam maior inflamação, neovascularização e colagénio do tipo III reparador, um tipo de colagénio que, normalmente, está presente em menor quantidade que o do tipo I. (34) A hiperglicemia tem um efeito considerável na agregação plaquetária e na formação de produtos avançados de glicação (AGE), ambos relacionados com mudanças na matriz subendotelial, *stress* oxidativo acelerado e oxidação de LDL. (17)

A condição de hiperglicemia leva a uma indução da produção de NO e superóxido pela mitocôndria, que se pensa ser um elemento chave na ativação de outras vias de patogênese das complicações diabéticas, tais como a via dos polióis, a formação de AGE, a ativação da proteína cinase C e o aumento do fluxo da via da hexosamina. Nestas condições, é favorecida a formação de peroxinitrito, o qual danifica os ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ativando, sequencialmente, processos que vão diminuir a taxa de glicólise, transporte de eletrões e formação de trifosfato de adenosina (ATP). Estes processos, a par da estimulação da ribosilação do difosfato de adenosina (ADP), levam à disfunção endotelial. (11) Além disto e devido, em parte, ao peroxinitrito, os níveis de nitrotirosina são aumentados em estados de hiperglicemia, o qual se deposita nas células endoteliais, fibroblastos e miócitos, aumentando a sua apoptose. (35)

No caso particular dos AGE, estas moléculas provocam lesão celular e tecidual, e como há dificuldade em eliminá-los, estes reagem com outras moléculas endógenas. Estas reações podem ocorrer com estruturas intracelulares como as envolvidas com a transcrição génica, com proteínas da matriz extracelular e com proteínas e lípidos, como a apoproteína B (ApoB), promovendo a produção de citocinas e fatores de crescimento e alterando a sinalização da matriz e células. Todos estes factos vão culminar na promoção do desenvolvimento da lesão aterosclerótica. (7,36)

A hiperglicemia persistente aumenta também o teor de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa e o TNF- α . No caso particular deste interferão, este aumento leva ao aumento do tamanho de enfarte, e induz apoptose dos cardiomiócitos. O aumento conjunto destes marcadores estimula a expressão de genes de MMP e do fator tecidual (FT), e a expressão de fatores envolvidos na resposta inflamatória. (37)

1.1.1.1. Hipercoagulabilidade

Na DMT2 há evidências de hipercoagulabilidade, relacionada com um aumento de adesão plaquetária e com o aumento das concentrações plasmáticas de fatores trombóticos. (5,30) Nas plaquetas, não só há regulação alterada do cálcio, como há formação de óxido nítrico (NO) e aumento da produção de radicais livres, cujo resultado é a agregação plaquetária. Quando em conjunto com o processo aterosclerótico, as plaquetas conseguem aderir ao endotélio danificado, colagénio exposto e macrófagos, sendo, então, ativadas e libertando citocinas e fatores de crescimento. Estas moléculas,

em conjunto com a trombina, favorecem, ainda mais, a migração e proliferação de células musculares lisas e monócitos. A agregação leva à formação de trombos, processo mediado por recetores presentes na superfície das plaquetas, denominados recetores da glicoproteína IIb/IIIa, cuja regulação é aumentada pela hiperglicemia. (31)

A ativação das plaquetas, que em situações de hiperglicemia está aumentada, leva, ainda, à formação de ácido araquidónico livre, podendo este ser transformado em tromboxano A₂, um potente vasoconstritor e agregante plaquetar, ou em leucotrienos, amplificando a resposta inflamatória. (31)

O estado de hipercoagulação pode ser desencadeado devido à ativação da cascata de coagulação pela rutura da placa. A ativação plaquetária leva à ativação de vários fatores de coagulação que, assim, ativam a trombina. Esta, por sua vez, permite a clivagem do fibrinogénio em fibrina, possibilitando a formação de um coágulo estável. O coágulo pode ser degradado por fibrinólise através da plasmina proveniente da conversão do plasminogénio, mediado pelo ativador do plasminogénio tecidual (tPA), cuja produção se dá no endotélio. (38)

Na DM são observadas modificações quantitativas nos fatores de coagulação e alterações por glicação e oxidação. (11) O fator VII (FVII) encontra-se aumentado na DMT2 e na síndrome metabólica. A produção de trombina é estimulada quer em DMT2, quer em DMT1, devido à hiperglicemia. O fibrinogénio, usado como fator de risco independente para DCV, está aumentado nos dois tipos principais de DM, sendo usado de forma a prever isquemia do miocárdio silenciosa na DMT2. Pensa-se que a elevação dos níveis desta proteína ocorra devido aos altos níveis de IL-6 e de glucose, estimulando os hepatócitos a produzir fibrinogénio. Por fim, o tPA parece que tanto pode estar aumentado como diminuído na DM. Os fatores trombóticos FT e o inibidor do tipo I do ativador do plasminogénio (PAI-I) estão, também, em níveis aumentados na DMT2. O FT é uma proteína transmembranar sobre expressa no endotélio inflamado, que se vê aumentado não só pela modulação direta e aditiva da glucose e insulina, mas também pela formação de AGE e ROS, levando, indiretamente, à produção de FT. O PAI-I é positivamente regulado pela AT-II e inibe a fibrinólise. (5,38)

A estrutura do coágulo, devido a estas alterações ao nível dos componentes da cascata de coagulação, vai ser diferente na DM, possuindo uma estrutura mais compacta, menores porosa, com fibras mais rígidas e maior número de ramificações, tornando o coágulo mais resistente à fibrinólise, também ela alterada. O facto de

ocorrerem alterações qualitativas dos componentes da cascata, como a glicação do fibrinogénio, está, também, relacionado com a maior resistência à lise. (38)

Assim, ao ter um coágulo com maior resistência à sua degradação, aliado ao facto de existir maior capacidade inflamatória e um estado mais pronunciado de capacidade de coagulação, existe um possível agravamento das patologias CV ocorrentes na DM, como é o caso do enfarte cerebral, que vê a sua gravidade aumentada devido à condição de hiperglicemia, levando a uma maior área afetada maior. (20)

1.1.1.2. *Sensibilidade à insulina*

A síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina é considerado o estado precursor da disfunção endotelial. Esta síndrome é constituída por um grupo específico de fatores de RCV, sendo os principais a HTA, a dislipidemia, a obesidade, a procoagulabilidade e a hiperglicemia. Uma das principais consequências é o aumento de insulina circulante, que parece aumentar o RCV, mesmo sem níveis de glucose elevados, o que pode explicar o RCV aumentado mesmo antes de existir diagnóstico de DM. (15) Estudos têm vindo a associar este fenómeno a uma acumulação de ácidos gordos livres nos miócitos devido a um defeito na oxidação de gorduras pela mitocôndria. (30)

O tecido adiposo, presente em excesso na maioria dos doentes com DMT2, liberta ácidos gordos livres e citocinas, que, por conseguinte, induzem a produção de ROS. Estas moléculas vão interferir nas cascatas de sinalização iniciada pela insulina. A insulina quando se liga ao seu recetor pode ativar a via *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) ou a via do *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), sendo que a primeira resulta na estimulação do crescimento celular e no aumento da endotelina-1 com efeitos vasoconstritores, e a segunda via leva ao aumento da produção de NO com efeitos vasodilatadores e vasoprotetores, e à estimulação do *uptake* de glucose. Os altos níveis de ácidos gordos livres, frequentemente observados em obesos, vão levar à diminuição da ativação do *insulin receptor substrate 1* na via PI3K, levando à diminuição da produção de NO e do *uptake* de glucose. Isto culminará em hiperglicemia, conduzindo à produção compensatória de mais insulina pelo pâncreas, resultando numa resistência à insulina, uma vez que as células começam a tornar-se incapazes de reconhecer esta hormona. Ainda, devido à menor formação de NO, vai haver maior dano do endotélio e

promoção da remodelação vascular. Ao mesmo tempo, estes ácidos gordos livres favorecem a via MAPK levando à maior libertação de endotelina-1 vasoconstritora e piorando, desta forma, a disfunção endotelial. (15,39)

O fenómeno de resistência à insulina levará, depois, a uma aumento da lipólise no fígado, aumentando, ainda mais, os níveis de ácidos gordos livres. Assim, vai haver uma maior produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), diminuição da degradação da ApoB e aumento da lipogénese. O resultado é um aumento dos níveis de triglicéridos (TG), Apo B e LDL, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL). As partículas de LDL irão participar no processo aterogénico do endotélio. (39)

Muitos estudos da última década, embora pouco conclusivos, sugerem que a insulina, especialmente em situações de resistência, está envolvida no recrutamento de monócitos para as paredes vasculares. Isto parece estar relacionado com um aumento da VCAM-1 e selectina-E influenciado pela insulina, provavelmente pela indução da via MAPK e inibição da via PI3K. Pensa-se, ainda, que a insulina potencia o TNF- α , aumenta a produção de MMP e propicia a migração transendotelial de leucócitos. (15)

No que respeita à proliferação de células musculares lisas, a insulina, quando em concentrações elevadas, parece conseguir estimular a sua proliferação através do *platelet-derived growth factor* (PDGF) pela via MAPK, contribuindo para o espessamento da íntima das artérias. Por fim, altos níveis desta hormona induzem a ativação plaquetária e a expressão do FT e de PAI-1, resultando no agravamento do estado procoagulante. (15)

A sensibilidade à insulina, tal como o metabolismo da glucose e dos lípidos, pensa-se ser modulada pela adiponectina, uma proteína produzida pelo tecido adiposo, com atividade sensibilizadora à insulina, aumentando a oxidação de ácidos gordos no músculo e promovendo a captação de glucose. Para além destas ações, apresenta efeito anti-aterogénico, uma vez que parece ser um antagonista do TNF- α , invertendo os seus efeitos pró-inflamatórios no endotélio arterial. No mesmo sentido, parece que esta proteína inibe a ligação mediada pelo TNF- α dos monócitos e diminui a indução do VCAM-1, resultando na redução da inflamação subendotelial. Na resistência à insulina, esta proteína está diminuída, e o mesmo acontece nas pessoas com DMT2. (30)

1.1.1.3. *O efeito da hipoglicemia*

A hipoglicemia é, também, responsável por várias alterações hemodinâmicas e induz várias respostas de contra regulação, sendo que estas incluem um decréscimo na secreção de insulina, um aumento da secreção de glucagon, um aumento da resposta simpática e adrenérgica, e um aumento da secreção de corticotrofina e glucocorticóides. (40)

Num período de hipoglicemia, o estímulo autonómico provoca alterações hemodinâmicas com vista a manter o aporte de glucose ao cérebro e promover a produção hepática da mesma, estando, por isso, o fluxo sanguíneo aumentado nestes locais. (40) Verifica-se um aumento dos batimentos cardíacos e da pressão sanguínea sistólica periférica, e uma redução da pressão sanguínea central e da resistência arterial periférica. Também, ocorre um aumento da contractilidade do miocárdio, do volume sistólico, da força de batimento e do débito cardíaco, isto devido ao aumento de catecolaminas. No geral, existe uma maior necessidade de oxigénio que não é cumprida devido à maior rigidez dos vasos e à sua menor dilatação, levando a um esforço cardíaco mais intenso. O aumento da rigidez dos vasos sanguíneos parece aumentar com a duração da DM, tornando o prognóstico pior nos indivíduos mais velhos. (11,14,40)

Aquando de uma hipoglicemia, verifica-se uma alteração do eletrocardiograma (ECG). Conjuntamente com uma situação de hiperinsulinemia e aumento de catecolaminas, a hipoglicemia pode levar a hipocalcemia, cujo efeito será anormalidades na repolarização cardíaca, aumentando, assim, o risco de arritmias. É de referir que taquicardias ventriculares e fibrilações atriais já foram observadas em situações de hipoglicemia, permitindo concluir, a par dos outros factos, que a diminuição de glucose plasmática pode causar atividade elétrica anormal no coração. (11,14)

Por outro lado, parece haver influência da hipoglicemia no processo inflamatório através de alterações na secreção de citocinas, da função endotelial, da coagulação e da fibrinólise. Vários marcadores inflamatórios aumentam durante uma situação de hipoglicemia, incluindo a proteína C reativa, a IL-6, a IL-8, o TNF- α e a endotelina-1, o que possibilita a danificação do endotélio e anormalidades de coagulação. O aumento da estimulação simpática e da secreção de hormonas vasoconstritoras, como a endotelina-1, tem efeitos na reologia hematológica intravascular, coagulação e viscosidade, a qual aumenta, ainda, devido à concentração eritrocitária aumentada. Os níveis de epinefrina

sofrem também um aumento, levando a um aumento da agregação e ativação plaquetária, da mobilização de leucócitos e da coagulação. (14,40)

Os efeitos de prévias hipoglicemias na regulação autonómica cardíaca podem contribuir para a ocorrência de efeitos adversos cardíacos, assim como a preexistência de disfunção endotelial. (14,27)

1.1.1.4. Neuropatia autonómica cardíaca e disfunção cardíaca

A neuropatia autonómica cardíaca (NAC) é o resultado de interações complexas, tendo como fatores o grau de controlo e duração da DM, a idade e a pressão sanguínea. Segundo o estudo Europeu e Diabetes (EURODIAB), um mau controlo glicémico é um forte fator de risco para desenvolver NAC. Generalizando, a hiperglicemia, ao ativar vias bioquímicas metabólicas e de oxidação-redução, vai contribuir para a progressão de neuropatias, conjuntamente com a perfusão alterada dos nervos. Os sinais clínicos da NAC são uma anormal variabilidade da frequência cardíaca, taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, regulação anormal da pressão sanguínea e hipotensão ortostática. (11,41) A frequência cardíaca em repouso é, por muitos estudos, considerada um preditor de mortalidade por qualquer causa, de mortalidade por DCV e de DCV, estando relacionada diretamente com hiperglicemia e hiperinsulinemia. (42)

A hiperglicemia crónica promove a disfunção progressiva autonómica neuronal, que é o controlo extrínseco primário da variabilidade da frequência cardíaca e desempenho cardíaco. Esta disfunção dá-se paralelamente ao desenvolvimento da neuropatia periférica. O desenvolvimento inicial da NAC é caracterizado pelo aumento do tónus simpático em resposta à deservação periférica. Este aumento da atividade simpática cardíaca com subsequente sinalização anormal da norepinefrina e do metabolismo, aumento do *stress* oxidativo mitocondrial e apoptose dependente de cálcio, leva a danos cardíacos. A disfunção simpática a par da NAC pode influenciar a utilização de substratos pelo miocárdio e contribuir para o desacoplamento mitocondrial, anormalidades ventriculares, défices funcionais e, por fim, cardiomiopatias. (41)

A cardiomiopatia diabética tem a ver com a incapacidade do miocárdio em usar a sua fonte de energia, hidratos de carbono ou lípidos. Numa situação de descanso, os ácidos gordos livres são preferidos pelo coração, enquanto em esforço, este opta pelos hidratos gerando mais ATP para uma dada quantidade de oxigénio, sendo este processo

designado de flexibilidade metabólica. Na DM, esta flexibilidade está diminuída e aumenta a oxidação incompleta de ácidos gordos, levando à produção de aldeídos e ROS tóxicos para o músculo e circulação cardíaca, e há comprometimento da glicólise, aumento da oxidação de piruvatos e captação de lactatos, levando à apoptose de células cardíacas. Parece, ainda, que a resistência à insulina e perfusão limitada agravam a cardiomiopatia. Numa situação mais avançada, o excesso de ROS e produtos de glicosilação, em conjunto com o aumento de depósito de colagénio no miocárdio provoca a inflamação, hipertrofia e fibrose cardíaca. (26,28,39)

1.1.2. Fatores de risco da patologia macrovascular da diabetes *mellitus*

O aparecimento de DCV resulta de um processo multifatorial, cujos fatores se encontram, pelo menos quase, na sua totalidade referidos anteriormente. A deteção dos fatores de risco tem como objetivos principais a predição da doença, determinação da sua etiologia, diagnóstico e prevenção. Os fatores de RCV podem ser divididos em estilos de vida, características fisiológicas e pessoais, ou podem, também, ser classificados como modificáveis ou não modificáveis. (23)

1.2.3.1 Fatores de risco não modificáveis

Estes fatores são caracterizados pela incapacidade de intervenção, uma vez que não se pode alterar a idade, o sexo ou a história familiar de um indivíduo. (23)

A idade é considerada um dos fatores independentes com maior influência na predisposição para as DCV. Isto parece ser uma realidade porque outros fatores riscos são mais frequentes a partir da meia e terceira idade. Depois dos 55 anos, por cada dez anos o risco de sofrer um AVC duplica. (23)

Relativamente ao género, existem diferenças significativas entre o género masculino e feminino. No homem, a suscetibilidade de desenvolver DCV aumenta em fases mais precoces da vida. Na mulher, este risco aumenta progressivamente ao entrar na menopausa, porque as hormonas femininas (estrogénios), que até aí estão a níveis mais altos, têm um efeito protetor contra as DCV. Com o avançar da idade, estas diferenças entre géneros são minimizadas. Contudo, depois dos 70 anos, parecem ser as mulheres

com maior incidência destas patologias. (23) No estudo *Framingham*, concluiu-se que o RCV duplicava nos homens com DM e triplicava nas mulheres. (43)

Parece existir um envolvimento genético e hereditário no aparecimento de DCV. Alguns polimorfismos genéticos têm sido investigados nos últimos anos devido a associações significativas com ocorrências CV. O RCV aumenta duas vezes com a ocorrência de uma patologia CV prematura num familiar em primeiro grau, ou seja, em pais ou irmãos. Esta associação torna-se importante quando estes parentes são homens com menos de 50 anos ou mulheres com menos de 60 anos. Assim, podem considerar-se três fatores importantes para a história familiar das DCV, sendo eles a idade de aparecimento, o grau de parentesco e o número de familiares com DCV. (23)

1.2.3.2. Fatores de risco modificáveis

Os fatores de risco modificáveis são aqueles que podem ser evitados ou alterados através de mudanças de hábitos de vida ou por meio de auxílio externo como alimentação ou fármacos. Este tipo de fatores de risco está, então, relacionado com patologias associadas às DCV e com estilos de vida. (23)

1.2.3.2.1. Diabetes Mellitus

A DM é, como já tem vindo a ser explicado ao longo deste trabalho, um fator de risco independente muito importante no RCV. De forma a melhorar o controlo da diabetes e a aceder a um baixo RCV, foram estabelecidos valores de referência que devem ser devidamente monitorizados (Quadro 1.1). Os diabéticos tipo 2 têm um risco de AVC aumentado entre 150 a 400%. (5)

A hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}) é um preditor de RCV, sendo que a redução deste parâmetro em 1% representa uma descida em 37% nas complicações da DM e de 15% no EM. (17,22,44,45) No entanto, mesmo abaixo do valor referência de 7%, este parâmetro está associado a RCV. (46) Um estudo de 2001, *Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition* (EPIC-Norfolk), concluiu que numa população masculina sem DM diagnosticada, cerca de 93% da mortalidade associada a DCV ocorria para percentagens de HbA_{1C} entre 5 e 6,9%. (45)

Ao nível das complicações microvasculares, parece que uma terapêutica agressiva, com um objetivo de HbA_{1C} entre os 6 e 7% consegue reduzir a frequência e severidade destas. No entanto, o mesmo não se consegue esclarecer no que toca às complicações macrovasculares, apesar de se saber que o controlo glicémico leva a uma redução da incidência de DCV. (39) Quase todos os estudos recentes de *follow-up* de indivíduos com DM e a correlação com complicações micro e macrovasculares, como o *Action to Control the Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), o *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax e Diamicron MR Control Evaluation* (ADVANCE) e o *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), concluíram que não há diferenças significativas entre uma terapêutica e controlo normal e intenso da glicemia no que respeita às repercussões de DCV. (27)

Quadro 1.1- Objetivos terapêuticos para a diabetes *mellitus*. Adaptado de ESC, Fowler, Giorgino *et al*, e DGS (5,22,27,39,47)

Parâmetros a considerar		Objetivo
HbA _{1C}	Geral	<7%
	Curta duração de DM (<10 anos) e longa esperança de vida	6 - 6,5%
	Longa duração de DM (>10 anos), curta esperança de vida, comorbilidades	<8%
Glicemia em jejum		<120 mg/dl
Glicemia pós-prandial		<180 mg/dl
Pressão arterial	Sistólica geral	< 140 mmHg
	Sistólica com nefropatia	< 130 mmHg
	Diastólica	< 90 mmHg
Lípidos	LDL	< 100 mg/dl
	LDL com DCV	< 70 mg/dl
	HDL nos homens	>50 mg/dl
	HDL nas mulheres	>40 mg/dl
	Triglicéridos	< 150 mg/dl

Legenda: DCV = doença cardiovascular; DM = diabetes *mellitus*; HbA_{1C} = hemoglobina glicosilada; HDL = lipoproteínas de alta densidade; LDL = lipoproteínas de baixa densidade

Também a glicémia em jejum e pós-prandial são consideradas fatores para DCV, estando diretamente relacionadas com estas patologias macrovasculares. Sabe-se que quanto maior o valor destas glicemias, maior é o RCV, ainda que não existam muitos estudos que se foquem nesta relação em específico. (17,48,49) A glicémia pós-prandial está identificada como um fator de risco independente para EM em diabéticos, sendo que, durante um EM, a hiperglicemia pode desencadear alterações eletrofisiológicas que levem a arritmias, as quais podem resultar num desfecho pior. (35)

Os objetivos de tratamento são individuais. No caso de um doente com uma curta duração da DM, longa esperança de vida e ainda sem eventos CV deve optar-se por uma terapia intensa da glicemia, evitando sempre situações de hipoglicemias, assim como

outros efeitos negativos. Nos idosos, opta-se por um tratamento menos intenso dado que estes já possuem DM há muito tempo e podem ter associadas outras patologias, que estão aliadas à pouca capacidade de autocuidados. (27,39) Em suma, um bom controlo glicémico é essencial para reduzir as complicações CV a curto e longo prazo. (39)

1.2.3.2.2. Hipertensão arterial

A HTA é o fator de risco independente mais influente a nível quantitativo no desenvolvimento de DCV e é a primeira causa de morte evitável nos países desenvolvidos, afetando cerca de um terço da população destes países. Consideram-se valores normais de HTA quando a pressão sistólica é 120-129 mmHg e a diastólica 80-84 mmHg, embora quando se trate de objetivos terapêuticos, estes valores variem de acordo com as características do indivíduo. (23,39)

A prevalência de HTA está diretamente relacionada com a idade. À medida que esta aumenta, aumenta a prevalência desta patologia. (23) Dos doentes com DMT2, 60% têm HTA. Tal acontece devido a mecanismos fisiopatológicos como a hiperinsulinemia em conjunto com o aumento da reabsorção de sódio, o aumento do tónus simpático e o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Um indivíduo com DM e HTA tem 4 vezes maior RCV que um indivíduo apenas com DM. (39) Uma análise epidemiológica demonstrou que, por cada 10 mmHg de aumento na pressão sistólica, o risco de EM aumenta em 12%, e que uma diminuição de 5 mmHg na pressão diastólica leva a uma redução de 35 a 40% no risco de desenvolver um AVC. (23,46)

Apesar do largo espectro de fármacos anti-hipertensores disponíveis, sabe-se que a pressão arterial não está totalmente controlada na população. Somente 11% dos hipertensos portugueses se encontram controlados, ou seja, com valores de pressão arterial considerados normais. (50) Inúmeros estudos revelaram que o tratamento e controlo da HTA reduz significativamente o surgimento de AVC, embora o mesmo não se verifique com tanta dimensão para a doença coronária. (23)

1.2.3.2.3. Dislipidemias

As dislipidemias são, também, influentes no que toca ao RCV, já que o colesterol total é considerado um indicador com valor de prognóstico para as doenças coronárias.

Valores aumentados de colesterol LDL e de TG ou valores diminuídos de colesterol HDL relacionam-se com um aumento significativo de RCV, tendo este facto muito a ver com os processos ateroscleróticos. O RCV quando relacionado com a hipercolesterolemia é contínuo e progressivo. Pensa-se que a probabilidade de desenvolver processos ateroscleróticos pode surgir a partir dos 140 mg/dl de colesterol total, sendo que com 250 mg/dl o risco duplica em relação ao risco associado aos 200 mg/dl, e aos 300 mg/dl o risco quadruplica. (23) Os valores de Apo B e Apo B-Apo A são, também, usados como marcadores de RCV na DMT2. (39)

Na DMT2 ocorrem um conjunto de alterações nos lípidos e apoproteínas como o aumento dos níveis de lipoproteínas ricas em TG em jejum e pós-prandiais, Apo B, LDL, HDL e Apo A. O excesso de produção de partículas de VLDL, TG e Apo B100 levam à produção de partículas de LDL mais densas e pequenas, e baixam os níveis de colesterol HDL. Como estas partículas de VLDL e LDL apenas têm moléculas da Apo B100, esta dislipidemia é caracterizada pelo aumento dos níveis de Apo B. Dá-se, então, um descontrolo na importação e exportação de lípidos pelo fígado, levando à sua acumulação nesse órgão. Ocorre um aumento do fluxo de ácidos gordos livres da corrente sistémica e de lipogénese de novo aquando da resistência à insulina. Com o conteúdo de gorduras e a resistência à insulina no fígado, ocorre um excesso na produção de partículas VLDL grandes. Ao ocorrer uma *clearance* comprometida destas partículas, associado ao facto de haver, também, um aumento de Apo C, vai haver uma mais significativa hipertrigliceridemia. Assim nos diabéticos tipo 2, o padrão lipídico tende a ser caracterizado por TG aumentados e colesterol HDL diminuído. (39,49)

Em Portugal, cerca de 56% da população tem valores de colesterol total acima da referência ou tomam medicação hipolipemiante e 53% tem níveis de TG elevados. Entre géneros, as diferenças das prevalências são pouco significativas, mas a nível etário, as percentagens aumentam a partir dos 50 anos. (51)

Uma redução de cerca de 38 mg/dl de colesterol total representa, também, uma redução de cerca de 50% na mortalidade por eventos CV. Ao reduzir em 10% o colesterol total consegue-se uma diminuição, em aproximadamente 5 anos, de 25% na incidência de doença coronária, e por cada 40 mg/dl reduzidos no colesterol LDL diminui-se 20 a 40% em ocorrências CV. (23,49,52)

1.2.3.2.4. Tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco independente para as DCV e o mais facilmente evitável. Em todo o mundo, existem cerca de 13 mil milhões de fumadores e morrem, anualmente, aproximadamente 5 milhões devido ao tabaco. A OMS atribui 1/5 das DCV ao tabagismo. O tabaco leva a efeitos negativos no aparelho CV, especialmente efeitos aterogénicos e pro-trombóticos. O RCV aumenta com a idade em que se começou a fumar, a duração dos hábitos tabágicos e a quantidade de tabaco consumida. (23)

Vários estudos demonstraram que os fumadores têm 2,5 vezes mais probabilidades de sofrer IC e 2 vezes mais suscetibilidade para sofrer um AVC. Por outro lado, deixar o tabaco reduz imediatamente o risco de sofrer EM, embora o risco só iguale o dos não fumadores após 5 a 20 anos de ter deixado o tabaco. (23)

No nosso país, existem cerca de 20,9% de fumadores e 16,1% de ex-fumadores, numa população com 15 anos ou mais. A maior prevalência está na faixa etária dos 35 aos 44 anos e é nos homens que se verifica maior consumo de tabaco, embora se assista a um grande crescimento no sexo feminino. Em 2012, um fumador português fumava em média 14,4 cigarros, número inferior aos 15,5 cigarros da média europeia. (53)

1.2.3.2.5. Outros fatores de risco

Para além destes fatores modificáveis, existem outros como a obesidade, o sedentarismo, os maus hábitos alimentares, o excesso de consumo de álcool, o *stress*, a depressão, a condição socioeconómica, entre outros que, também, desempenham um papel importante no desenvolvimento de DCV. Existem, ainda, os chamados novos marcadores/fatores de risco como os níveis de homocisteína e de lipoproteína associada à fosfolipase, relacionados com fatores trombóticos, o PAI-1, o tPA, a VCAM solúvel e a E-selectina solúvel com relação à função endotelial, e ainda, outros relacionados com marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, a IL-6, o TNF- α e o fibrinogénio. (23,39,54,55)

Relativamente aos hábitos alimentares, deve dar-se prioridade às frutas, legumes, cereais, fibras e proteínas com baixo teor de gordura, assim como restringir o consumo de sal, de gorduras saturadas, de açúcares, de hidratos de carbono e de álcool. Dois

copos de bebidas alcoólicas com baixo teor de álcool e até 4 cafés por dia estão associados com um risco diminuído de DCV, no entanto em excesso levam a distúrbios relacionados com a pressão arterial ou com TG. (39) No caso específico do álcool, a correlação do álcool com as DCV tem uma elevada complexidade, dependendo esta relação do teor em álcool e do padrão de consumo. Enquanto o consumo ligeiro a moderado de 10 a 30 g de álcool por dia no homem e de 5 a 15 g na mulher, tem um efeito positivo a nível do HDL, perfil trombótico e agregação plaquetar, um consumo exagerado tem um efeito perigoso. Alguns autores consideram que uma intervenção na dieta pode reduzir mais de 10% a incidência de EM e doença coronária. (24,56)

O exercício físico contínuo é benéfico para uma complexidade de sistemas, tendo ação ao nível da massa corporal, pressão arterial, glicemia, colesterol e TG, culminando numa influência positiva no RCV. A prática de exercício está, ainda, associada a um aumento da sensibilidade à insulina e da função endotelial e à diminuição da HbA_{1C}, por isso muito benéfico nos indivíduos diabéticos. (28,39) Uma atividade física ativa é aquela que resulta de mais de 30 minutos de exercício moderado 2 vezes por semana ou mais de 20 minutos de exercício vigoroso 3 vezes por semana. Pessoas com dificuldade na mobilidade ou com outras comorbilidades devem ter exercícios adaptados à sua situação. Pessoas consideradas fisicamente inativas têm 20 a 30% maior probabilidade de morrer por qualquer causa. (24,57) A prática física leva a um combate da obesidade, fator determinante no desenvolvimento de DCV. Esta é avaliada através do peso, do índice de massa corporal (IMC) ou pelo perímetro abdominal. No caso do perímetro este deve ser inferior a 102 cm nos homens e a 88 cm nas mulheres, enquanto um IMC normal encontra-se entre valores de 18,5 e 24,9 kg/m². (58) Está comprovado que apenas com intervenção alimentar e exercício se conseguem baixar a glicemia, a pressão arterial e o colesterol LDL, e assim diminuir o RCV. (46)

1.1.3. Determinação e acesso do risco cardiovascular

1.1.3.1. Alvos de investigação para doença cardiovascular

Segundo a SPD, a avaliação da presença de DCV em diabéticos deve ser bem determinada, de forma a existir uma boa relação custo-benefício sem desperdício de recursos, com vista a um eficiente diagnóstico naqueles que, realmente, possam estar em maior risco. Assim, existem fatores que remetem para esta avaliação. Nestes devem

ser englobados os indivíduos com história prévia de DCV, com sintomatologia sugestiva ou com alterações no ECG em repouso. Dentro da sintomatologia englobam-se dor torácica, dispneia, sudorese excessiva, desconforto epigástrico, claudicação intermitente e dor nos membros inferiores. Também os diabéticos com dois ou mais fatores de risco para além da DM devem ser incluídos, assim como os que apresentam neuropatia ou nefropatia com microalbuminúria, e os que têm DAP ou doença da aorta, sintomáticas ou não. Os diabéticos com mais de 35 anos que querem iniciar um programa de exercício mais intenso ou que desejem iniciar terapêutica com sildenafil estão, também, indicados. É importante frisar que a duração da DM é importante, sendo que até 10 a 15 anos considera-se de curta duração. Estes parâmetros devem ser reavaliados anualmente. (29,59,60)

Os testes e métodos usados têm como base a existência ou não de sinais e sintomas e a avaliação do ECG de rotina, sendo que o seguimento é decidido através destas informações (Quadro 1.2). Os sinais e sintomas são aferidos por questionário direto ou por auscultação cardíaca, pesquisa de sopros cardíacos e arteriais, palpação dos pulsos periféricos ou exame dos membros inferiores. (29,59)

1.1.3.2. Modelos, calculadores e preditores de risco cardiovascular

A determinação do RCV é particularmente complexa uma vez que não se devem considerar os fatores de risco isoladamente, mas sim de forma cumulativa e conjunta. Assim, estes são usados para criar modelos matemáticos para a determinação do RCV, capazes de acrescentar benefícios na prática clínica. Estes podem ir de simples tabelas de predição de risco até calculadores informáticos. Os modelos calculadores são formulados com base em algoritmos e fórmulas em aplicações computacionais. (58,61)

De entre os vários preditores de graus de RCV, os mais amplamente usados são o *Framingham Risk Score* e o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). O SCORE é baseado numa base de dados de estudos prospetivos europeus e apenas faz a predição de eventos CV fatais. O *Framingham Risk Score* resulta da inclusão dos fatores de risco tradicionais como pressão arterial, DM, níveis lipídicos, tabagismo, idade e sexo. Contudo, este não é o mais direcionado para diabéticos e por isso foram criados preditores mais específicos para DM a partir deste, como o *United Kingdom Prospective*

Diabetes Study (UKPDS). O calculador de risco UKPDS é específico para indivíduos com DMT2, baseado numa base de 53000 doentes e permite a predição, num período de 10 anos, de DAC e AVC, fatais ou não. (58) Para além deste, existem outros calculadores de risco como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e o EuroDiab, que são referentes a DMT1, e, ainda, o QRisk, o *Cleveland* e o *Sweden*, direcionados para DMT2. (56,61)

Quadro 1.2 - Procedimentos a tomar consoante o estado do doente diabético no âmbito de doença cardiovascular. Adaptado de Giorgino *et al* (29)

Fatores determinantes		Procedimento	
Doentes sintomáticos	Angina instável ou típica severa Angina com enfarte do miocárdio prévio Isquemia no eletrocardiograma Angina e insuficiência cardíaca congestiva	Cardiologista Possível Cateterização	
	Angina típica ligeira com eletrocardiograma normal Angina atípica com eletrocardiograma anormal Precordialgia atípica com eletrocardiograma normal	Cintigrafia de perfusão Ecocardiograma de esforço Prova de esforço (se exequível)	
	Doentes assintomáticos	Sequela de enfarte de miocárdio Isquemia no eletrocardiograma Eletrocardiograma anormal e sem isquemia	Cintigrafia de perfusão Ecocardiograma de esforço
		Doença cerebrovascular ou arterial periférica Alterações nos segmentos ST-T <i>minor</i> Início de programa de exercício físico Existência de 2 ou mais fatores de risco adicionais	Prova de esforço (se exequível)
Eletrocardiograma normal Existência de 1 ou menos fatores de risco adicionais		Seguimento de rotina Reavaliação anual	

Estes são bastante úteis na definição do RCV em diabéticos sem sintomas CV. A partir do risco calculado escolhem-se os procedimentos a seguir para uma maior estratificação do risco. No caso do UKPDS, considera-se baixo risco abaixo dos 15%, risco moderado até 20%, alto risco de 20 a 30%, e muito alto risco acima de 30%. (59)

1.1.3.3. Métodos imagiológicos auxiliares

Os métodos imagiológicos podem ser usados como auxílio no diagnóstico ou acompanhamento de alterações nos vasos sanguíneos e coração, nomeadamente, como consequência dos fenómenos ateroscleróticos. Estes são métodos, maioritariamente não invasivos que incluem uma ampla variedade de técnicas como o ECG, o ecocardiograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. (54)

Com utilidade para avaliação de isquemia do miocárdio existe o ECG e o ecocardiograma de esforço. O primeiro é um método fiável, indolor, simples, com boa

especificidade, sensibilidade razoável e de baixo custo, capaz de fazer um diagnóstico e um prognóstico de DAC em diabéticos. Pode ser feito em repouso ou durante exercício físico, sendo este apelidado de prova de esforço, e pode ser, ainda, feito em ambulatório durante 24 horas através de um aparelho portátil, o monitor Holter. A prova de esforço é usada como avaliação rotineira e forma de rastreio para outros procedimentos, ainda que seja de difícil execução em doentes com outras comorbilidades. (16,25,29)

O ecocardiograma, um dos métodos mais usados no diagnóstico de DCV, tem uma especificidade e sensibilidade superior ao ECG e é, também, indolor e facilmente executado. Este é usado com alternativa ao ECG de esforço em indivíduos que não o possam fazer, e quando existem alterações no ECG, como forma de as tentar esclarecer. Através de ondas ultrassônicas de alta frequência é possível obter imagens pormenorizadas das estruturas analisadas. O ultrassom de artérias periféricas e da carótida permite a medição da espessura da túnica média-intima (IMT) e a deteção de ateromas. A IMT está diretamente relacionada com o RCV, sendo um marcador dos estágios precoces de aterosclerose. A IMT da carótida é, assim, um preditor independente de eventos coronários e cerebrais, tendo uma alta correlação com os fatores de risco para a DAC. Pensa-se que a IMT possa estar, também, associada com a resistência à insulina. (11,16,17,62)

Um teste relativamente fácil e reproduzível é o *ankle-brachial index*, apresentando boa sensibilidade e especificidade. Este é feito através da medição da pressão sanguínea com um instrumento *Doppler*, no tornozelo e no braço em repouso e 5 minutos após um exercício, e é calculado dividindo a pressão sistólica dos 2 tornozelos pela mais alta dos 2 braços. É inversamente relacionado com o RCV e é um fator de risco independente para DCV, assim como um preditor da severidade de DAP, entre outras. (54,63)

A ressonância magnética é uma técnica usada para avaliar a existência de estenose arterial, sendo que a modernização deste método parece conseguir fazê-lo distinguir uma parede normal de um vaso de uma com alterações estruturais. Esta permite obter imagens nítidas do coração e tórax e fazer uma caracterização da placa aterosclerótica. Não obstante, esta é, ainda, de uso clínico limitado e dispendioso. (25,54)

A tomografia é uma forma de avaliar anomalias estruturais como a calcificação das artérias coronárias, fenómeno que está associado à aterosclerose e que é considerado um marcador deste mesmo processo. Sabe-se que a extensão da calcificação está relacionada com a extensão das placas de ateroma, mas, apesar disso, as artérias com

aterosclerose podem não apresentar calcificação. O valor da calcificação é considerado um marcador de risco independente para a extensão de doença coronária, tendo impacto no prognóstico. (54) Existem diferentes tomografias, podendo ser invasivas ou não. (25)

1.1.3.3.1. Stiffness arterial

1.1.3.3.1.1. Definição e implicações

O *stiffness* ou rigidez arterial caracteriza a capacidade de expansão e contração por parte de uma artéria quando ocorrem modificações de pressão. O seu aumento é uma consequência do processo natural de envelhecimento e pode ser agravada através do IMC aumentado e do tabagismo, ou como resultado da HTA, da aterosclerose, da DM ou de doença renal. As medições deste parâmetro através da velocidade de onda de pulso (PWV) na carótida-femoral e da pressão de pulso (PP) são preditores/marcadores independentes para a morbidade e mortalidade CV em diabéticos tipo 2, hipertensos, idosos e com doença renal terminal. (64–66)

O *stiffness* arterial evolui a partir de várias interações e alterações entre componentes celulares e estruturais dos vasos, processos estes influenciados por fatores hemodinâmicos e extrínsecos, sendo os principais as hormonas como a AT-II, o cloreto de sódio e a glucose (Figura 1.5). Este aumento de rigidez é descontínuo pelos vasos, assim, os vasos centrais são os mais afetados. Dos 20 aos 90 anos, a espessura da túnica íntima e média pode triplicar, a camada de muscular lisa vai sofrendo hipertrofia e o diâmetro do lúmen arterial vai aumentando gradualmente. (64) No entanto, alguns autores afirmam que o maior aumento do *stiffness* se dá entre os 50 e os 60 anos e que as artérias periféricas sofrem menos elevação deste parâmetro. (65)

A elastina e o colagénio são dois componentes fundamentais para a elasticidade, estabilidade e funcionamento da parede vascular, estando a desregulação destas proteínas associadas ao aumento da rigidez vascular. A desregulação destes dois componentes tem como base vários mecanismos com influência de vários fatores como as MMP, a HTA, os lípidos e os AGE. As MMP produzidas por células vasculares e inflamatórias degradam a matriz extracelular, criando colagénio anormal e inefetivo e moléculas de elastina desgastadas e quebradas. (64,65) Os AGE, por sua vez, podem ligar-se ao colagénio quando este apresenta pouca integridade nas suas ligações, levando ao aumento dos níveis de colagénio, com fibras disfuncionais e desorganizadas.

Também a elastina se pode ligar aos AGE, sendo que estas ligações podem levar a maior suscetibilidade a mineralização por cálcio e fósforo. Por outro lado, os AGE estimulam a expressão de ativadores das MMP, reforçando o aumento do *stiffness*. (64)

Os lípidos e os processos ateroscleróticos podem contribuir para o aumento do *stiffness* arterial, devido às várias alterações a nível de moléculas inflamatórias, proteases, cascatas de sinalização e *stress* oxidativo, originando a remodelação dos vasos e alterando a estrutura do colagénio e elastina. (64) Assim, muitos autores consideram o *stiffness* arterial como um marcador importante para a determinação da extensão dos processos ateroscleróticos, especialmente na aorta. (65)

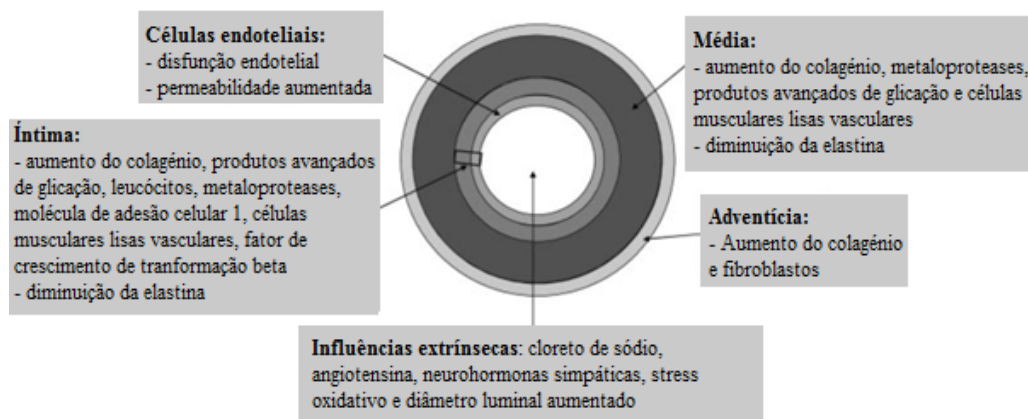


Figura 1.5 - Causas e alterações nas várias estruturas do vaso sanguíneo que levam ao aumento do *stiffness* arterial. Adaptado de Zieman *et al* (64)

A HTA, por si só, gera um aumento do *stiffness* devido ao aumento da pressão. A AT-II estimula a formação de colagénio, a remodelação da matriz, a hipertrofia vascular, o estado inflamatório da matriz e o *stress* oxidativo, e, por outro lado, diminui a sinalização dependente de NO e a síntese de elastina. Tudo isto culmina na formação de ROS e conseqüente disfunção endotelial e *stiffness* arterial. (64) No início não ocorrem alterações estruturais, porém com o passar do tempo estas alterações acabam por ocorrer e, aí, o tratamento da HTA já não altera significativamente o *stiffness*. (65)

A hiperglicemia é um fator agravante da rigidez arterial. Este estado e a hiperinsulinemia levam a um aumento da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona, o que promove o desenvolvimento de hipertrofia e fibrose da parede. A hiperinsulinemia tem efeitos proliferativos e mitogénicos devido à estimulação da via da MAPK, e a tolerância diminuída à glucose leva a uma maior glicação de proteínas pelos AGE, alterando as propriedades mecânicas dos tecidos das paredes vasculares. Os

efeitos da DM no *stiffness* arterial começam, desde logo, a verificar-se antes do diagnóstico, aquando do início do estado de resistência à insulina. (64)

O *stiffness* arterial, principalmente na aorta vai provocar um aumento da PP, variando diretamente com a rigidez das paredes arteriais e correlacionando-se positivamente com a PWV. O aumento da PP leva a uma elevação da pressão arterial, podendo interferir na biologia dos vasos e miocárdio. (64,65,67) As consequências ao nível dos vasos são devidas, primeiramente, ao aumento da pressão e tensão. Nas regiões de bifurcações dos vasos existe um fluxo mais turbulento, maior *stress* e maior pressão que leva à disfunção endotelial, enquanto nas artérias flexíveis há um aumento da perfusão pulsátil e PP que exacerbam a vasodilatação. No coração, as alterações dão-se ao nível da carga imposta aos ventrículos, eficiência da ejeção cardíaca e perfusão cardíaca. O coração ao ejetar o sangue num sistema arterial mais rígido, gera uma pressão sistólica aumentada para um mesmo volume de sangue, devido à menor capacidade de acomodação do sangue, sendo necessária mais energia. Esta ocorrência crónica promove a hipertrofia cardíaca e fibrose. Para além disto, a forma como o coração é perfundido é alterada, fazendo com que exista maior fluxo sistólico em vez de diastólico, isto como consequência da pressão de perfusão sistólica aumentada. (64,67)

1.1.3.3.1.2. Métodos de medição

O *stiffness* arterial pode ser medido por uma variedade de métodos, apesar destes serem usados mais ao nível da investigação. Dependendo do método de análise, o *stiffness* pode ser interpretado e definido de várias formas (Quadro 1.3). (66) Hoje em dia, os aparelhos não invasivos mais usados para determinar estes parâmetros são o Sphygmocor[®] 2000, o Complior SP[®] e o VaSera[®] VS-1000. (68)

1.1.4. Influência da terapêutica farmacológica no risco cardiovascular

A terapêutica farmacológica é uma arma fundamental no combate às complicações CV em diabéticos, devendo ser direcionada e ajustada a cada doente para melhor o beneficiar. Os fármacos chave para a redução do RCV são os antidiabéticos, anti-hipertensores, antilipidémicos e antiagregantes plaquetários, os quais devem ser usados de forma a atuar a nível dos diferentes e mais importantes fatores de RCV, a par

de todas as medidas não farmacológicas. Ainda que a pressão arterial e o colesterol pareçam os fatores de risco com mais peso a nível CV, a glicemia deve ser devidamente controlada, ajustando-se o mais possível à situação do doente, para que este consiga tirar maior proveito e evitar o desenvolvimento de DCV, isto tendo em conta a sua duração da DM, a sua idade e as suas comorbilidades.

Quadro 1.3 - Índices de *stiffness* arterial. Adaptado de Mackenzie (66)

Termo	Definição	Métodos de medição
Pressão de pulso	Diferença entre a pressão sistólica e a diastólica	Esfigmomanómetro Ultrassom
<i>Elastic modulus</i>	Alteração de pressão necessária para esticar 100%, em teoria, o diâmetro em repouso	Ultrassom RM
<i>Young's modulus</i>	<i>Elastic modulus</i> por unidade de área	Ultrassom RM
Distensibilidade arterial	Alteração relativa no diâmetro ou área para uma dada pressão. Inverso do <i>elastic modulus</i>	Ultrassom RM
<i>Compliance</i> arterial	Diâmetro ou área absoluta alterada para uma dada pressão	Ultrassom RM
Velocidade da onda de pulso	Velocidade de deslocamento do pulso ao longo do comprimento de uma artéria (da artéria aorta à árvore vascular)	Ultrassom RM Volume da forma de onda Pressão da forma de onda
<i>Augmentation index</i>	Diferença entre o segundo e o primeiro pico sistólico como uma percentagem de pressão de pulso	Pressão da forma de onda
Índice de <i>stiffness</i> (β)	$= \frac{\ln\left(\frac{\text{Pressão sistólica}}{\text{Pressão diastólica}}\right)}{(\text{diâmetro sistólico} - \text{diâmetro diastólico}) / \text{diâmetro diastólico}}$	Ultrassom
<i>Compliance capacitativa</i>	Relação entre a pressão alterada e o volume alterado nas artérias durante a componente exponencial da decadência da pressão diastólica.	Pressão da forma de onda
<i>Compliance oscilatória</i>	Relação entre a pressão oscilatória alterada e o volume oscilatório alterado por volta da decadência da pressão exponencial durante a diástole.	Pressão da forma de onda

Legenda: RM = ressonância magnética

1.1.4.1. Antidiabéticos

Os resultados de vários estudos, ainda, controversos, respeitantes ao tratamento intensivo ou não dos diabéticos tipo 2, levantaram muitas dúvidas sobre os efeitos negativos a nível CV. Muitos dos fármacos hoje usados como hipoglicemiantes, parecem ter efeitos negativos no sistema CV, daí que o seu uso em regimes de terapêutica intensiva deva ter em conta a avaliação do RCV do doente. (27) Existem 4 grandes grupos de agentes antidiabéticos, a insulina, os secretores de insulina, os sensibilizadores de insulina e os inibidores da absorção de glucose (ANEXO I). Do primeiro fazem parte as sulfonilureias, as glinidas, os agonistas dos recetores dos

péptidos glucagon-*like* 1 (GLP-1) e os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). No segundo grupo existem as biguanidas e as glitazonas, enquanto no último existem os inibidores da α -glucosidase. (39)

As sulfonilureias conseguem baixar rapidamente os níveis de glucose no sangue, mas como não preservam as funções das células β , acabam por perder a eficácia passado, normalmente, um ano de tratamento. Estas apresentam um efeito neutro no perfil lipídico e frequentemente fazem aumentar o peso. Apesar de ainda ser inconclusivo se estes fármacos aumentam o RCV, parece que podem agravar a isquemia do miocárdio devido à sua atuação a nível dos canais de potássio. (27,60,69,70) Podem, ainda, reduzir o fluxo sanguíneo ao miocárdio, alterar a recuperação da contratilidade cardíaca após isquemia experimental, aumentar a área de enfarte, potenciar arritmias e diminuir o fenómeno de pré-acondicionamento isquémico. (70) A glipizida, um pouco à semelhança da metformina, consegue diminuir os níveis de PAI-1, enquanto a gliclazida parece diminuir a permeabilidade do coágulo. (38) No estudo *The Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation* (PERISCOPE), a glimepirida aumentou significativamente o volume de ateroma. (49) De todas as sulfonilureias, a menos segura é a glibenclamida, devido à baixa seletividade para os recetores pancreáticos, pelo que se deve evitar. (60)

As glinidas têm uma ação hipoglicemiante semelhante às sulfonilureias, mas menos duradoura. Este facto tem levado vários autores a pensar que o potencial CV tende a ser semelhante às sulfonilureias. No entanto, como têm a sua ação mais dependente da glucose, menor ligação aos canais de potássio, menor capacidade de hipoglicemias e relativa capacidade de aumentar os níveis de GLP-1, outros autores acham o seu efeito a nível CV significativamente diferente e, potencialmente, mais benéfico. No entanto, em doentes com tolerância alterada à glucose, as glinidas não reduziram significativamente os eventos CV fatais e não fatais. (39,70,71)

O principal membro das biguanidas é a metformina, que é a primeira linha de tratamento da DMT2, especialmente em obesos, não só pelo facto de ajudar na diminuição de peso, como também por ter efeitos benéficos CV. (39) Esta tem um efeito neutro no LDL, mas consegue reduzir os TG e aumentar o HDL. (69) Existem evidências de que este fármaco reduza os marcadores inflamatórios, da disfunção endotelial e moléculas de adesão vascular. (72) Apresenta, ainda, um potencial

fibrinolítico, principalmente pela diminuição de fatores trombóticos e de coagulação, tornando coágulos ou trombos mais suscetíveis à lise. No estudo UKPDS verificou-se que o tratamento com metformina originava maiores reduções a longo prazo dos riscos de AVC e morte que o tratamento combinado de insulina com sulfonilureias. No entanto, existe uma enorme discussão a nível clínico devido à sua atuação, uma vez que apresenta probabilidade de causar acidose láctica, ainda que seja rara e dependente da dose, mas que leva ao cessar do seu uso em situações de falência cardíaca. (38,39,49,70)

As glitazonas são fármacos sensibilizadores à insulina. Tal como as biguanidas, reduzem as doses de insulina em terapias combinadas. Como efeitos secundários importantes, referem-se o aumento do peso, a retenção hídrica e o edema, estando associadas com aumento do risco de falência cardíaca congestiva. Tal facto leva à sua contra-indicação na IC. Este efeito de edema e retenção hídrica pode ser agravado em terapêuticas combinadas com insulina ou sulfonilureias. Ainda assim, não foram verificados efeitos prejudiciais a nível direto no miocárdio e função cardíaca. (70) No caso particular da rosiglitazona, a qual foi descontinuada na Europa, havia um aumento do RCV. Pelo contrário, outro fármaco deste grupo, a pioglitazona, parece ter benefícios na isquemia CV, nomeadamente, através da redução da glucose, TG, Apo B100 e proteína C reativa, e do aumento dos níveis de HDL e adiponectina. Torna, ainda, as partículas de LDL menos aterogénicas e menos propensas a oxidação. A redução da proteína C reativa diminui a inflamação vascular, leva à redução da IMT e à diminuição da percentagem de volume e espessura de ateromas. Em diabéticos com EM prévio, a pioglitazona, de acordo com o estudo *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive), reduziu o risco de EM fatal, AVC e mortalidade por qualquer causa, ainda que estes resultados não tenham tido grande significado. (27,30,39,73) É de referir, que as glitazonas conseguem melhorar o potencial fibrinolítico, reduzindo o risco de desenvolvimento de trombose, e podem, ainda, atrasar o processo de formação de trombos intra-arteriais. (38)

Os inibidores da α -glucosidase, como a acarbose, estão associados a uma redução da taxa de eventos CV em perto de 50% e da mortalidade a eles associada. Precisam de ser efetuados mais estudos neste âmbito de forma a comprovar um real benefício CV. Estes têm um efeito neutro no peso e pouca probabilidade de desencadear hipoglicemias. Conseguem, ainda, reduzir a trigliceridemia. (39,71,74)

Os inibidores da DPP-4 não provocam aumento de peso, sendo um ponto a favor no RCV. Em benefício para o RCV, parece que, também, têm efeitos positivos na pressão arterial e perfil lipídico, reduzindo um pouco o nível de colesterol total e tendo um efeito benéfico na lipídemia pós-prandial. Para além disto, estes fármacos aumentam a biodisponibilidade do GLP-1 e estão envolvidos em vias de outros péptidos com efeito cardioprotetor, promovendo a perfusão sanguínea adequada e uma boa contratilidade do miocárdio. Estes podem ser usados em monoterapia ou em combinação, nomeadamente com a metformina. Decorrem vários estudos com vista a avaliar os efeitos CV destes fármacos, cujos resultados serão lançados nos próximos anos. (27,46,69)

Os agonistas dos recetores dos GLP-1 parecem ter vários efeitos benéficos a nível CV. Estes conseguem reduzir, significativamente, o excesso de peso através dos efeitos supressores do apetite. Diminuem, também, a pressão arterial sistólica por um efeito natriurético direto, indução da diurese, aumento do fluxo de plasma renal e aumento da taxa de filtração glomerular. Em adição, têm um efeito e vasodilatador endotelial direto melhorando a função endotelial, além de melhorarem o perfil lipídico, reduzirem o aumento de TG pós-prandial e melhorarem a função do miocárdio. (69) Existem evidências de que estes agentes terapêuticos melhorem a função ventricular esquerda em doentes com EM e a disfunção sistólica severa em doentes com falência cardíaca congestiva. O liraglutido, especificamente, reduz marcadores de RCV como a proteína C reativa, o péptido natriurético tipo 2, o TNF- α e o PAI-1. Tal como com os inibidores da DPP-4, estão, agora, a decorrer estudos sobre os efeitos destes fármacos a nível CV, aguardando-se os respetivos resultados para breve. (27,38,46)

A infusão de insulina a curto prazo, quando administrada em doentes com hiperglicemias severas, parece diminuir a inflamação e tem efeitos cardioprotetores. No que diz respeito a um uso crónico ou intensivo, os seus efeitos são controversos. No estudo *Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI), numa primeira fase o tratamento intensivo com insulina em diabéticos com EM foi associado a uma redução da mortalidade a longo prazo em 28%. Porém, posteriormente, o uso crónico deste agente pareceu ter relação com o aumento de risco para re-enfarte ou AVC. Muitos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de perceber os efeitos da insulina em diabéticos tipo 2, sendo que as conclusões têm sido, no geral, contra a insulina. Num estudo com diabéticos com DAC, a insulina aumentou o risco de mortalidade por todas as causas quando comparada com antidiabéticos orais,

enquanto noutra investigação aumentou risco de mortalidade por todas as causas em doentes com falência cardíaca. Em suma, esta hormona está associada ao risco de DAC. (15) Um estudo antigo de carácter observacional e prospetivo, concluiu que a dose diária de insulina é mais elevada em doentes com DCV do que naqueles sem esta patologia. Para além dos factos acima referidos, parece que a insulina exógena aumenta o conteúdo lipídico nas artérias, tendo um efeito aterogénico. Resumindo, parece que o tratamento crónico com insulina aumenta em cerca de 2,5 vezes o RCV, que pode ter a ver, em grande parte, com o ganho de peso e o estímulo da lipogénese. (15,27)

A *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* (AACE/ACE), a partir de 2009, incluiu os agonistas GLP-1 e os inibidores da DPP-4 nas suas *guidelines*, sendo que a metformina deve ser usada entre valores de 7.6% e 9% de HbA_{1C} em combinação com outro fármaco, de entre os quais, um agonista GLP-1, um inibidor da DPP-4, uma glinida ou uma sulfonilureia, estando estes mencionados por ordem de preferência no que toca a benefícios micro e macrovasculares. No caso de haver necessidade de uma terapêutica com três fármacos, devem associar-se a metformina com um agonista GLP-1, acrescentando uma glitazona, uma glinida ou uma sulfonilureia. A ADA não aprova estas *guidelines*, já que não existem evidências suficientes da segurança destes novos fármacos. (46) Em Portugal, a SPD, apresenta *guidelines* (ANEXO II) semelhantes à AACE/ACE e concordantes com a Direção-Geral de Saúde, as quais se iniciam pela alteração no estilo de vida com ou sem metformina. Caso a HbA_{1C} se eleve acima de 9%, introduz-se um segundo fármaco ou insulina e, caso haja necessidade, depois combina-se um terceiro. Por fim, quando a terapêutica oral não resulta e a HbA_{1C} esteja acima de 10% deve optar-se pela insulino-terapia mais complexa. (60,75)

Entretanto, estão a efetuar-se estudos com inibidores do co transportador de sódio-glucose 2 que promovem a excreção renal da glucose. Estes são mais uma ferramenta potente no tratamento da diabetes, já estando aprovados mas não comercializados no nosso país. (76) A dapagliflozina, para além de não ter propensão para causar hipoglicemias, também promove redução de peso, alteração do perfil lipídico e redução da pressão arterial. (77) Esta molécula em toma por períodos de tempo longos está associada à redução de eventos CV como EM e AVC. (78)

1.1.4.2. *Anti-hipertensores*

Na DM, quando os indivíduos têm valores de pressão arterial acima de 139/89 mmHg devem iniciar alterações nos hábitos e alimentação de, pelo menos, três meses. Caso a intervenção não resulte ou os valores de pressão estiverem acima de 160/100 mmHg, o indivíduo deve iniciar terapêutica farmacológica. (5,57)

No UKPDS comprovou-se que um controlo da pressão arterial rigoroso reduzia o RCV em 34% quando comparado com um controlo menos rigoroso, e que a falência cardíaca era reduzida em 56%. (79) Ainda assim, outros estudos posteriores não mostraram qualquer benefício em se reduzir a pressão sistólica para além de 120 mmHg, especialmente em indivíduos sem problemas a nível renal. Para além disto, muitos autores não encontraram vantagens significantes de um agente anti-hipertensor em relação a outro, ou mesmo nos benefícios de combinações para benefício CV. (28)

O regime terapêutico é constituído, na maioria das vezes, por dois ou mais fármacos com vista à normalização da pressão arterial, sendo que, normalmente, deve estar sempre presente um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA). Para além de um destes dois tipos de anti-hipertensores, pode existir também um bloqueador dos canais de cálcio (BCC), um bloqueador β ou um diurético, estando os diuréticos tiazídicos e tiazidas *like* mais recomendados em diabéticos. (11) Os bloqueadores β e os diuréticos são os fármacos com mais efeitos metabólicos negativos, sendo, por isso evitados como primeira linha de tratamento da HTA em doentes com DM. (39) É importante referir que os diuréticos tiazídicos aumentam o risco de falência cardíaca e que são os que menos reduzem a incidência de doença coronária, depois dos BCC e dos IECA, sendo esta última classe a mais benéfica. Os diuréticos são muito usados em baixa doses em indivíduos não diabéticos, nomeadamente em idosos com HTA isolada. (49,56)

Existem evidências de benefícios do tratamento com IECA ou ARA na redução do RCV e na diminuição da progressão de complicações microvasculares, sendo os mais indicados em casos de microalbuminúria e IR, uma vez que são considerados protetores renais. Os IECA, aparentemente, conseguem limitar a remodelação do miocárdio e a expansão do enfarte. Quer os IECA, quer os ARA reduzem os níveis de fibrinogénio e de PAI-1. Algumas meta-análises recentes afirmam que o benefício na prevenção CV desta classe de fármacos não é tão superior aos restantes agentes terapêuticos como se pensaria, mas, independentemente disso, continuam a ser os mais usados. Tem-se vindo

a considerar que a posologia deve ser feita ao deitar, visto que a pressão arterial nos diabéticos parece ser mais elevada durante a noite. (5,38,39,46,49,54)

Atente-se que os IECA e os bloqueadores β não têm tanta eficácia em africanos e, que, paralelamente, podem aumentar o RCV, nomeadamente o risco de AVC e falência cardíaca. No entanto, mantêm o efeito de proteção renal, podendo ser usados em diabéticos africanos como protetores renais em associação a outro anti-hipertensor para controlar a pressão arterial, com um diurético tiazídico ou BCC. (49,56)

A terapêutica com bloqueadores β mostrou em vários estudos que reduz a mortalidade em diabéticos depois de terem sofrido um enfarte, conseguindo um efeito benéfico a nível CV, ainda que possam facilitar a ocorrência de hipoglicemias. Estes têm uma redução da incidência da mortalidade por qualquer causa e EM semelhante aos outros anti-hipertensores, mas são menos eficientes a nível de AVC. Os seus efeitos CV centram-se num mecanismo antiarrítmico, na redução das necessidades de oxigénio do miocárdio e na redução do tamanho do enfarte, quando este ocorre. Para além das hipoglicemias, também o aumento de peso, alteração do metabolismo lípico e aumento da incidência de novos casos de DM pode ser prejudicial em casos específicos. O carvedilol e o nebivolol têm poucos efeitos a nível metabólico, sendo o primeiro muito usado em falência cardíaca estável. Um estudo concluiu que o seu efeito era mais marcado em indivíduos mais novos e menos benéfico nos idosos, devido, talvez, à maior probabilidade de AVC. Mesmo com a possibilidade de hipoglicemias, estes fármacos são indicados em terapêuticas combinadas, mas em monoterapia apenas são usados em situações específicas ou quando as primeiras linhas não se adequam. (49,54)

Os bloqueadores dos recetores da aldosterona podem apresentar vantagens quando associados com um IECA ou ARA para uma maior proteção renal. No entanto, ainda são precisos mais estudos para comprovar este efeito, ainda que alguns refiram um benefício a nível de falência cardíaca em situações de pós-enfarte. O aliscireno, um inibidor direto da renina, está contraindicado em conjunto com estes tipos de anti-hipertensores em diabéticos tipo 2. (49,54,80)

Os BBC, consoante a classe a que pertencem, vão exercer diferentes efeitos a nível CV. Existem, ainda, como última linha de tratamento, os vasodilatadores diretos e os agonistas α_2 , sendo estes últimos muito usados na grávida. (49)

1.1.4.3. Antidislipídemicos

Os doentes com DM com mais de 40 anos, com ou sem DCV, ou com menos de 40 anos e com um ou mais fatores de RCV, devem iniciar uma terapêutica farmacológica, qualquer que seja o valor de LDL. O esquema terapêutico é, então, decidido com base nas características do indivíduo e nas *guidelines*. (5,11)

O antidislipídemicos, especialmente com as estatinas, reduzem significativamente o RCV em diabéticos, sendo eficazes na prevenção primária e secundária de ocorrências CV, como EM e AVC, e na redução da mortalidade a estes associada, independentemente de outros fatores. Estas têm um enorme benefício, nomeadamente, em indivíduos com DCV preexistente, e são seguras e bem toleradas. É necessário ter em maior atenção a possibilidade de ocorrência de mialgias, rabdomiólise e elevação das transaminases como efeitos adversos. A sua ação passa pela inibição da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductase, diminuindo os níveis de LDL. Outra função essencial é a sua ação anti-aterogénica devido à redução da resposta inflamatória, melhoramento da função endotelial e modulação de trombose por inibição e/ou redução da atividade de fatores trombóticos e de coagulação. (5,28,39,49,54)

Estudos apontam para que as terapêuticas com dose moderada de estatinas levem a um decréscimo significativo do RCV em diabéticos. As terapêuticas intensivas com estes fármacos reduzem, ainda, a progressão de ateromas. Porém algumas meta-análises têm vindo a verificar que, em terapêutica agressiva, aumenta o número de novos casos de DM. Este facto foi, entretanto, desvalorizado pela *Food and Drug Administration* (FDA), contrapondo que o efeito benéfico a nível CV da terapêutica intensiva excede em larga escala a possibilidade de novos casos. (38)

Como segunda linha farmacológica, existem as combinações das estatinas com as resinas captadoras de ácidos biliares, os inibidores da absorção do colesterol ou os fibratos. Estas associações permitem uma redução efetiva do LDL, minimizando os efeitos adversos das estatinas em doses elevadas. Ainda assim, estas combinações são, apenas, aconselhadas em casos de níveis de TG acima dos 200 mg/dl, ou níveis reduzidos de HDL. (54,57) Os fibratos, associados a uma estatina, ajudam a reduzir o RCV, aumentando os níveis de HDL e diminuindo os níveis de LDL, colesterol total e TG. Ainda assim, alguns estudos não encontraram benefício nesta combinação no que respeita à diminuição da mortalidade por DAC e por outros eventos CV. (5,28,39,46,49) Os fibratos, por si só, reduzem os níveis de fibrinogénio e de fatores trombóticos, e

fazem contra regulação da expressão do FT, o que resulta numa proteção contra a formação de trombos. (38)

As resinas são úteis, também, na redução de LDL, e parece que conseguem auxiliar no controlo glicémico, fazendo baixar a HbA_{1C} e a glicemia pós-prandial. Estas tendem, no entanto, a aumentar os TG. Ainda assim, devem ser de uso restrito devido às interações com outros fármacos por inibição da absorção intestinal. (49,54)

A ezetimiba é um inibidor da absorção de colesterol, mais precisamente LDL. Ainda que não esteja comprovado um benefício a nível CV, pode-se adicionar a ezetimiba a uma estatina, uma vez que tem um efeito mais acentuado no perfil lípido. Apesar dos poucos estudos neste âmbito, a ezetimiba parece aumentar os níveis de FT, mas diminuir os de PAI-1, tendo uma ação a nível trombótico pouco esclarecida. (38) Os suplementos com ácidos gordos ómega-3, quando tomados entre as 2 e 4 gramas por dia, são benéficos na redução dos níveis de TG. (22,46,54)

1.1.4.4. Antiagregantes

A terapêutica com ácido acetilsalicílico de 75 a 162 mg por dia é indicada como prevenção primária e secundária de DCV, estando as diretrizes da ADA apresentadas no Quadro 1.4. Segundo vários estudos, o uso deste fármaco reduz em, aproximadamente, 25% a ocorrência de eventos CV, nomeadamente EM e AVC, em doentes de alto RCV. (49,54) Esta é inibidora da ativação plaquetária dependente do tromboxano A₂ e inativa a ciclo-oxigenase 1, provocando inativação irreversível da agregação plaquetar. Além deste mecanismo, está associada à modulação da produção trombina e da atividade do FXIII, e à acetilação do fibrinogénio, resultando em coágulos menos compactos e mais facilmente alvo de lise. Em diabéticos com mau controlo glicémico, este efeito fibrinolítico parece ser diminuído, não existindo ainda explicação para este facto. Novas teorias admitem que a administração desta dosagem apenas uma vez por dia leva a uma inibição da agregação plaquetária incompleta, devido, provavelmente, ao aumento do *turnover* das plaquetas na DM, assim o ideal seria a administração 2 vezes por dia. O efeito adverso mais preocupante é a ocorrência de AVC hemorrágico e sangramentos gastrointestinais, com maior incidência nos mais idosos, os quais podem ser evitados com o uso de formulações de comprimidos revestidos. Com relação a estes efeitos adversos, apenas se pensa ser benéfico o uso de ácido acetilsalicílico em indivíduos com

um RCV acima dos 30%.(56) Evita-se o uso em menores de 21 anos como forma de evitar a síndrome de *Reye*. (5,38,39,46)

Uma alternativa ao ácido acetilsalicílico é o clopidogrel, um bloqueador irreversível do recetor ADP da P2Y₁₂ existente na membrana das plaquetas. Uma dose de 75 mg por dia produz um efeito aditivo cardioprotetor quando combinado com o ácido acetilsalicílico, nomeadamente em doentes com SCA. No entanto, pensa-se que esta combinação pode ter efeitos prejudiciais em pacientes com nefropatia e que seja pior do que o clopidogrel por si só, devido ao aumento do risco dos sangramentos. Em monoterapia, o clopidogrel parece ser mais eficaz que o ácido acetilsalicílico para doentes diabéticos com DAP. (39,54)

Quadro 1.4 - *Guidelines* de terapêutica antiagregante plaquetária. Adaptado de ADA (6)

Tipo de Prevenção	Diretriz
Prevenção primária – AAS	75-162 mg/dia em diabéticos tipo 1 e 2 com RCV (homem > 50 anos e mulher > 60 anos com 1 ou mais fatores de risco)
	Mulheres < 60 anos e homens < 50 anos com outros fatores de risco
Prevenção secundária - AAS	75-162 mg/dia em diabéticos e história de DCV
DCV ou alergia à AAS	Clopidogrel 75mg/dia
Terapia combinada	Uso aproximado de 1 ano após síndrome coronária aguda

Legenda: AAS = ácido acetilsalicílico; DCV = doença cardiovascular; RCV = risco cardiovascular

2. Objetivos

Como objetivos principais deste estudo pretendeu-se avaliar as complicações macrovasculares em diabéticos tipo 2 a partir da análise aos indivíduos com este tipo de patologia preexistente e da avaliação do RCV da amostra, de forma a perceber como se encontra este risco de uma maneira geral. Outro dos objetivos era o acesso dos valores dos parâmetros de *stiffness* arterial e compreender a sua relação ao RCV calculado e aos outros fatores de risco.

A par destes, os objetivos secundários focavam-se na descrição, análise e possível relação dos vários fatores de risco para DCV, entre eles os hábitos de vida, a existência de complicações microvasculares e de outras patologias, a história familiar de DCV, o controlo glicémico, o perfil lipídico e a pressão arterial.

Por fim, considerou-se caracterizar a amostra do ponto de vista farmacoterapêutico, descrevendo os vários tipos de fármacos usados pela população, especialmente os antidiabéticos, antidislipidémicos, anti-hipertensores e antiagregantes, visto serem aqueles que mais diretamente se relacionam com a prevenção e tratamento de DCV.

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo

Realizou-se um estudo descritivo transversal através da aplicação de questionários (ANEXO III) com fim de recolher dados sociodemográficos, de caracterização física, de caracterização de hábitos de vida, clínicos, cardiometabólicos e farmacoterapêuticos de doentes com DMT2. Esta ação teve como finalidade a descrição e caracterização da amostra obtida e, ainda, o estudo da relação entre os vários fatores de RCV e o RCV propriamente dito, avaliado neste estudo.

3.2. Sujeitos

Integraram o estudo, 70 pacientes provenientes da Clínica da Diabetes da Associação para o Estudo da Diabetes e Apoio ao Diabético do Algarve (AEDMADA) e de uma farmácia comunitária em Tomar. Mediante prévia aceitação, foram incluídos todos os doentes DMT2, com mais de 40 anos de idade, que tinham os valores dos parâmetros glicémicos e lípidos na sua ficha clínica ou que tinham na sua posse análises clínicas do perfil glicémico e lipídico, realizadas no espaço de um ano até à aplicação do questionário. O questionário foi concebido para ser preenchido por um profissional de saúde.

3.3. Recolha de Dados

Para a recolha de dados utilizou-se um questionário elaborado com base nos diferentes fatores de RCV e terapêutica individual, preenchido de forma voluntária, com consentimento dos doentes. O formulário foi aplicado e sujeito a uma avaliação prévia em 10 indivíduos, não necessitando de cumprir os critérios de inclusão no estudo. A finalidade desta pré-avaliação foi avaliar o grau de exatidão e clareza dos itens contidos no formulário, sendo que os resultados obtidos não foram incluídos no estudo. A recolha de dados foi efetuada entre Abril e Agosto de 2014, em suporte de papel. Os dados sociodemográficos e farmacoterapêuticos foram obtidos por entrevista e/ou por consulta da ficha clínica do doente. A caracterização de estilo de vida e hábitos foi feita, também, por entrevista, e os dados clínicos e cardiometabólicos, com exceção dos parâmetros de *stiffness* arterial, foram retirados das análises mais recentes de cada

doente. A pressão arterial foi acedida aquando da entrevista. Os parâmetros de *stiffness* arterial foram medidos na artéria femoral e acedidos através do aparelho Sphygmocor[®] 2000 por um enfermeiro da AEDMADA, sendo a sua realização efetuada no dia da consulta dos doentes encaminhados para este teste.

3.4. Variáveis do estudo

As variáveis correspondentes à caracterização sociodemográfica eram o género (masculino ou feminino) e a idade (superior a 40 anos). Relativamente às variáveis da caracterização física e de hábitos, estas encontravam-se divididas em 4 partes. Uma destas dizia respeito à parte antropométrica, incluindo o peso (quilogramas), altura (centímetros) e IMC (kg/m^2). Posteriormente à aplicação do questionário, e com recurso ao programa de tratamento de dados, os inquiridos foram organizados segundo o seu IMC, pelos estadios de IMC normal (18,5-24,9 kg/m^2), excesso de peso (25-29,9 kg/m^2) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). (81) Uma segunda parte correspondia à alimentação, de forma a entender se a pessoa tinha ou não cuidado com a sua alimentação, se seguia um plano nutricional traçado por um clínico e a frequência com que seguia esse mesmo plano. Uma outra seção respeitante ao exercício físico, tinha como função avaliar se a pessoa praticava ou não exercício físico, o tipo de exercício (ginásio/aulas de grupo, danças, corridas e/ou caminhadas) e a frequência (diária, 3 a 6 dias ou 1 a 2 dias por semana). A parte restante relacionava-se com os hábitos tabágicos, classificando-se o indivíduo em fumador, não fumador ou ex-fumador, sendo este último o caso de pessoas que deixaram de fumar há mais de 12 meses. Caso fosse fumador, era, também, avaliado o número médio de cigarros fumados por dia.

Relativamente às variáveis da caracterização clínica, inquiria-se sobre o tempo de diagnóstico da DM. Mais uma vez, os inquiridos foram, depois, divididos em diabéticos há 10 ou menos anos, e há mais de 10 anos, sendo o diagnóstico de curta e longa duração, visto que não existe uma baliza temporal definida para determinar a duração da DM. (60) Quanto às complicações microvasculares, perguntava-se se o indivíduo apresentava alguma nefropatia, neuropatia, retinopatia ou, por outro lado, se não apresentava nenhuma destas complicações. O mesmo se processou com as complicações macrovasculares, sendo referidas no questionário a DAC, a SCA, o EM, a DAP e o AVC. Era perguntado se o doente já tinha sofrido alguma intervenção médica e

se tinha algum dispositivo médico devido a DCV, enumerando os respetivos procedimentos e/ou dispositivos. Existia, ainda, uma variável respeitante à existência de familiares com DCV e quais os graus de parentesco. Esta parte findava com uma enumeração de outras eventuais patologias crónicas para além da DM e qual a sua duração desde o diagnóstico. Criou-se, depois, uma variável que especificava o número destas patologias e outra que dividia os inquiridos com 3 ou menos doenças, à exceção de DM, e 4 ou mais patologias.

As variáveis cardiometabólicas dividiam-se em perfil glicémico, lipídico e vascular. No que respeita ao perfil glicémico, acedia-se à glicemia em jejum (mg/dl) e à Hb1_{AC} (%). Posteriormente, os diabéticos foram agrupados consoante tinham glicemia em jejum normal (70-120 mg/dl) e alta (>120 mg/dl), e de acordo a Hb1_{AC} igual ou abaixo de 7% e acima de 7%. (22,60) O valor de 7% foi usado como delimitador pois é o usado como referência geral. No perfil lipídico existiam variáveis do colesterol total (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl) e HDL (mg/dl). As três primeiras dividiram-se em valores recomendados e altos consoante os valores de referência, já enunciados na introdução. O HDL dividiu-se por género, devido às referências serem diferentes, atribuindo-se a designação de valores baixos ou recomendados. (22,47) Para caracterizar o perfil vascular recolheram-se dados relativos à pressão arterial sistólica (mmHg), pressão arterial diastólica (mmHg), índice β de *stiffness* arterial (%), frequência cardíaca (bpm), *augmentation pressure* (mmHg) e *augmentation index* (%). As pressões foram classificadas em normais e altas de acordo com os valores de referência, (22) enquanto a frequência cardíaca em repouso dividiu-se em baixa (<60 bpm), normal (60-100 bpm) e alta (>100 bpm). (82) Em todos os perfis era necessário colocar a data da análise efetuada.

Para terminar, existiam as variáveis de caracterização farmacoterapêutica, sendo pretensão que todos os fármacos usados de forma crónica pelo doente fossem explicitados quanto ao nome da substância, dose, forma farmacêutica, posologia e outras informações relevantes como a adesão ou não às tomas, reações adversas ou recomendações especiais. Foi criada uma variável que dividia os inquiridos consoante tomavam até 3 fármacos, 4 a 6 fármacos, 7 a 9 fármacos e 10 ou mais fármacos.

À parte do inquérito, foram calculados os RCV através do calculador de RCV UKPDS *Risk Engine* que avaliou o risco para DAC, DAC fatal, AVC e AVC fatal para os próximos 10 anos. Para este cálculo foram usadas as variáveis idade, género,

consumo de tabaco, duração da DM, HbA_{1C}, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL e presença de fibrilação atrial. Os diabéticos foram, mais uma vez, agrupados consoante tivessem risco baixo ($\leq 15,0\%$), moderado (15,1-20,0%), alto (20,1%-30,0%) ou muito alto ($>30,0\%$).

3.5. Análise estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS - IBM, versão 22.0), sendo que foram realizadas análises estatísticas univariadas. No que se refere às variáveis quantitativas, determinaram-se medidas de tendência central e de dispersão. Nas variáveis qualitativas procedeu-se à determinação das frequências absolutas e relativas. As variáveis foram, ainda, cruzadas de forma e perceber a existência de associações entre as mesmas, tendo sido usado o teste do χ^2 . É de referir que as diferenças significativamente estatísticas foram consideradas para um $p < 0,05$.

3.6. Questões éticas

Tendo em vista o respeito pelos aspetos éticos e deontológicos, houve obrigatoriedade em garantir o anonimato dos inquiridos bem como a confidencialidade de todos os dados obtidos.

4. Resultados e discussão

4.1. Caracterização da amostra

Dos 70 indivíduos, todos se encontravam entre os 49 e os 93 anos de idade, sendo a média ($\bar{x} \pm \sigma$) de $73,3 \pm 11,1$ anos. A faixa etária com maior representatividade era a dos 70 anos, logo seguida dos 60 anos (Tabela 4.1). O género masculino era ligeiramente mais representado, com 52,9% ($n=37$), sendo 47,1% ($n=33$) dos participantes mulheres.

Tabela 4.1 - Distribuição da amostra em função da idade e género.

Idade \ Género	Masculino		Feminino	
	n_i	f_i	n_i	f_i
40-49 anos	0	0,0%	1	1,4%
50-59 anos	6	8,6%	4	5,7%
60-69 anos	13	18,6%	4	5,7%
70-79 anos	13	18,6%	10	14,3%
80-89 anos	3	4,3%	10	14,3%
90-99 anos	2	2,9%	4	5,7%
Total	37	52,9%	33	47,1%

$(\chi^2=10,799; p=0,056)$

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Analisando a amostra ao nível de características antropométricas, o peso teve uma média de $78,36 \pm 13,41$ kg num intervalo de valores entre os 48,00 e os 115,00 kg. A altura variou entre os 130 e os 181 cm, obtendo-se uma média de $164,01 \pm 9,35$ cm. Por fim, o IMC apresentou um espectro de valores dos 20,20 aos $49,76 \text{ kg/m}^2$, com uma média de $29,26 \pm 4,96 \text{ kg/m}^2$, correspondendo a excesso de peso, estando, exatamente, neste estadio, mais de metade da amostra, 51,4% ($n=36$). No estadio de obesidade, encontravam-se 34,3% ($n=24$) da amostra e com um IMC normal, 14,3% ($n=10$).

Em ambos os géneros, o estadio de IMC mais representativo foi o excesso de peso, não existindo associação estatisticamente significativa ($\chi^2=5,333; p=0,069$). Foi nas mulheres que se encontrava a maior proporção de IMC normal. Quanto à relação IMC com idade, também sem significado estatístico ($\chi^2=3,127; p=0,537$), na faixa etária dos 60 aos 79 anos era onde se encontrava maior percentagem de excesso de peso (60,0%, $n=24$) e entre os 40 e 59 anos era onde se encontravam mais casos de obesidade (44,4%, $n=4$).

4.2. Hábitos de vida

4.2.1. Hábitos tabágicos

Relativamente ao consumo de tabaco, apenas 4,3% (n=3) dos 70 diabéticos eram fumadores, enquanto 34,3% (n=24) diziam-se ex-fumadores e 61,4% (n=43) nunca tinham fumado, sendo este grupo o de maior expressividade (Tabela 4.2). De entre os fumadores, os quais eram 2 mulheres e 1 homem, a média de cigarros fumados por dia era 4 ± 3 cigarros.

Tabela 4.2 - Associação do tabagismo com género.

Tabagismo	Género				Total	
	Feminino		Masculino		n _i	f _i
	n _i	f _i	n _i	f _i		
Fumador ou ex-fumador	5	15,2%	22	59,4%	27	38,6%
Nunca fumou	28	84,8%	15	40,5%	43	61,4%
Total	33	100,0%	37	100,0%	70	100,0%

$\chi^2=14,452$; p=0,000

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Os padrões de tabagismo apresentaram uma associação significativa com o género (Tabela 4.2), sendo que, nos homens havia maior percentagem de fumadores e ex-fumadores, e nas mulheres a maior fatia percentual era das que nunca fumaram. Ao analisar a distribuição destes hábitos por idades, sem significado estatístico, observou-se que em praticamente todas as faixas prevaleciam os que nunca fumaram (Gráfico 4.1).

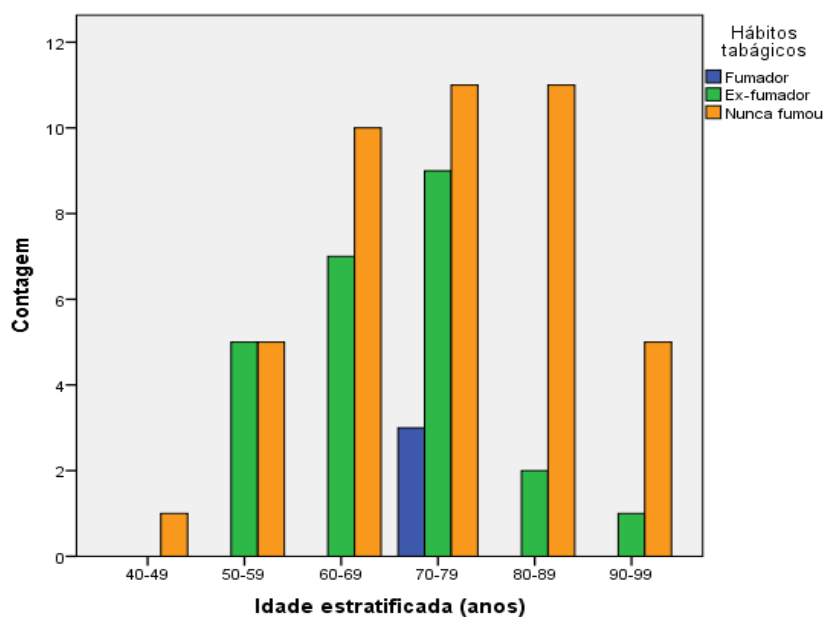


Gráfico 4.1 - Distribuição dos hábitos tabágicos pelas faixas etárias. ($\chi^2=12,257$; p=0,268)

No grupo dos fumadores, apenas existiam diabéticos obesos, enquanto nos ex-fumadores e nos que nunca fumaram a grande parte tinha excesso de peso, apesar, de, mais uma vez, não existir significado estatístico ($\chi^2=7,756$; $p=0,101$).

4.2.2. Exercício físico

De uma forma geral (Tabela 4.3), 60,0% (n=42) dos diabéticos tipo 2 faziam exercício físico, sendo as caminhadas o mais praticado. A distribuição da prática e do tipo de exercício era semelhante entre géneros e faixas etárias, não existindo associação estatisticamente significativa. Dos que praticavam exercício, a maioria faziam-no 1 a 2 dias por semana, sendo que apenas 14,3% (n=6) praticavam alguma atividade diária.

Todos os diabéticos fumadores faziam parte do grupo que não fazia exercício, ainda que não existisse significado estatístico ($\chi^2=4,702$; $p=0,095$). Outra associação pertinente e, desta vez estatisticamente significativa ($\chi^2=7,720$; $p=0,021$), foi a prática de exercício físico e o valor de IMC, em que a maioria dos diabéticos que não praticavam exercício físico estavam num estadio de obesidade, representando um total de 53,6% (n=15). Já nos que praticavam exercício físico, a grande maioria apresentava excesso de peso (61,9%, n=26), e 16,7% (n=7) tinha um IMC normal.

Tabela 4.3- Distribuição da prática de exercício físico, tipos de exercícios e frequência dessa prática.

	Prática				Não Prática
n_i	42				28
f_i	60,0%				40,0%
Tipo de exercício	Ginásio/ aulas de grupo	Danças	Corridas	Caminhadas	
n_i	10	1	2	29	
f_i	23,8%	2,4%	4,8%	69,0%	
Frequência da prática	Todos os dias	3-6 dias/semana	1-2 dias/semana		
n_i	6	14	22		
f_i	14,3%	33,3%	52,4%		

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

4.2.3. Hábitos Alimentares

No que diz respeito à alimentação, metade da amostra referiu ter cuidado no que comia por influência própria, 34,3% (n=24) seguia um plano feito por um profissional de saúde e 15,7% (n=11) não tinham qualquer cuidado com a alimentação. Existiam mais mulheres que homens a seguir um plano recomendado por um profissional de saúde ($\chi^2=3,501$; $p=0,174$), porém existiam mais homens no grupo dos que tinham

cuidado próprio e nos que não tinham cuidado com a alimentação. Dos que seguiam um plano alimentar, 54,2% (n=13) faziam-no sempre. No caso do seguimento do plano nutricional, também, era o género feminino que com mais frequência seguia o plano ($\chi^2=0,548$; $p=0,459$).

Quando se analisou a relação entre a faixa etária e a alimentação, verificou-se uma relação estatisticamente significativa ($\chi^2=24,797$; $p=0,000$). Quem tem cuidado com a alimentação, quer com, quer sem plano nutricional, predominou a partir dos 80 anos com 76,2% (n=16). Dos 40 aos 59 anos e dos 60 aos 79 anos, o grupo que teve mais expressividade foi respeitante aos diabéticos sem cuidado alimentar, correspondendo a 66,7% (n=6) e de 87,5% (n=35) dos inquiridos, respetivamente.

Na associação dos hábitos alimentares com o tabagismo não existiu significado estatístico ($\chi^2=3,579$; $p=0,167$). No conjunto dos fumadores, nenhum tinha cuidado alimentar, ao passo que no grupo dos que nunca fumaram e dos ex-fumadores 80 a 90% tinham cuidado com o comiam.

Relacionando a alimentação com o IMC ($\chi^2=1,853$; $p=0,763$), conclui-se que era nos diabéticos que seguiam um plano nutricional que havia maior número de inquiridos com IMC normal (20,8%, n=5), e, pelo contrário, era nos que não tinham qualquer cuidado no que comiam que existia maior número de indivíduos com IMC acima de 30 kg/m² (45,5%, n=5). No entanto, os diabéticos com excesso de peso assumiram, sempre, maior percentagem nos vários grupos de hábitos alimentares.

4.3. Análise das patologias diagnosticadas

No que toca à DM, os diabéticos abrangidos tinham uma duração desta doença de 1 até 47 anos desde o diagnóstico, com uma média de 18,4±11,2 anos. A distribuição não é homogénea, sendo que com 10 ou menos anos existiam 31,4% (n=22) de diabéticos, e com mais de 10 anos 68,5% (n=48). Assim, 68,5% da amostra considerou-se como tendo uma DM de longa duração e a restante parte de curta duração. A duração do diagnóstico da DM aumentava com o avançar da idade do doente ($\chi^2=12,799$; $p=0,002$).

A associação entre a duração da DM e a prática física mostrou-se estatisticamente significativa ($\chi^2=6,364$; $p=0,012$). Os diabéticos com 10 ou menos anos de diagnóstico apresentavam uma percentagem muito superior de praticantes de exercício comparativamente aos que não praticavam, com percentagens de 81,8% (n=18) e de

18,2% (n=4), respetivamente. No caso dos inquiridos com longa duração desta patologia, as percentagens de praticantes e não praticantes eram de 50,0% (n=24).

Com o aumento da duração do diagnóstico, o grupo dos que seguiam um plano nutricional aumentava, enquanto ia diminuindo a percentagem daqueles que não tinham cuidado com a alimentação, revelando significado estatístico ($\chi^2=7,248$; $p=0,027$).

4.3.1. Complicações microvasculares

Do total da amostra, 41,4% (n=29) apresentavam complicações microvasculares derivadas da diabetes. As mais frequentes eram as retinopatias, aparecendo em 28,6% (n=20) dos inquiridos, seguidas das nefropatias com 17,1% (n=12) e, por fim, as neuropatias com 8,6% (n=6). Dentro de cada tipo de complicação foram verificadas várias patologias, especificadas na Tabela 4.4. Para além das mencionadas, foram contabilizadas 4 amputações de membros inferiores.

Tabela 4.4 - Distribuição das nefropatias, neuropatias e retinopatias pela amostra.

		n _i	f _i
Nefropatias	Pielonefrite	1	1,4%
	Hiperuricemia	3	4,3%
	Insuficiência renal	5	7,1%
	Outras	2	2,9%
Neuropatias	Pé diabético	5	7,1%
	Disfunção erétil	1	1,4%
	Síndrome de <i>Charcot</i>	1	1,4%
Retinopatias	Degeneração macular	1	1,4%
	Outras	19	27,2%
N		70	100,0%

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

As complicações microvasculares apresentaram-se mais representadas nos homens e entre os 60 e os 79 anos, ainda que estas não fossem associações estatisticamente significativas (Tabela 4.5). Este tipo de patologias, apenas, se verificou em menores percentagens abaixo dos 60 anos. No que respeita à relação com o IMC, também sem significado estatístico, a proporção de diabéticos com IMC normal é menor de entre aqueles com patologia microvascular, enquanto a proporção de obesidade é bem maior neste grupo, quando comparada com os que não têm estas complicações. Mais uma vez, os diabéticos com excesso de peso representam cerca de 50% nos dois grupos.

Uma relação estatisticamente significativa ocorreu entre a duração da DM e estas complicações ($\chi^2=10,213$; $p=0,001$), onde 54,2% (n=26) dos diabéticos com longa

duração da patologia apresentavam alguma complicação microvascular, enquanto nos indivíduos com diabetes há 10 ou menos anos, a percentagem foi de 13,6% (n=3).

Tabela 4.5 - Associações entre a existência de complicações microvasculares com género, idade e hábitos de vida.

Complicações microvasculares		Não		Sim		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Género	Masculino	19	51,4%	18	48,6%	$\chi^2=1,686$ p=0,194
	Feminino	22	66,7%	11	33,3%	
Idade	40-59	5	55,6%	4	44,4%	$\chi^2=0,149$ p=0,928
	60-79	23	57,5%	17	42,5%	
	80-100	13	61,9%	8	38,1%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	2	66,7%	1	33,3%	$\chi^2=4,302$ p=0,116
	Ex-fumador	10	41,7%	14	58,3%	
	Nunca fumou	29	67,4%	14	32,6%	
Alimentação	Cuidado	32	54,2%	27	45,8%	$\chi^2=2,907$ p=0,088
	Sem cuidado	9	81,8%	2	18,2%	
Exercício físico	Pratica	14	50,0%	14	50,0%	$\chi^2=1,413$ p=0,235
	Não pratica	27	64,3%	15	35,7%	
IMC	Normal	8	80,0%	2	20,0%	$\chi^2=2,620$ p=0,270
	Excesso de peso	21	58,3%	15	41,7%	
	Obesidade	12	50,0%	12	50,0%	
Duração da DM	Curta	19	86,4%	3	13,6%	$\chi^2=10,213$ p=0,001
	Longa	22	45,8%	26	54,2%	

Legenda: fi = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; ni = frequência absoluta

4.3.2. Complicações macrovasculares

Mencionando as complicações macrovasculares existentes (Tabela 4.6) nos inquiridos, 28,6% (n=20) tinham ou já tinham sofrido uma patologia ou evento CV. Dos eventos mais frequentes, destacam-se os EM com 11,4% (n=8). Do total da amostra do estudo, 17,1% (n=12) apresentavam, apenas uma patologia CV, porém, 11,4% (n=8) sofriam de 2 ou mais destas complicações (Tabela 4.7).

Apesar de não ser uma associação significativa, existia maior proporção de mulheres com patologia CV, figurando 60,0% (n=12) do total dos 20 diabéticos com estas complicações (Tabela 4.8). A relação destas complicações com a faixa etária, também, não foi estatisticamente significativa, mostrando que a proporção de indivíduos por faixa etária sem complicações CV, no geral, vai diminuindo.

Na Tabela 4.8 apresenta-se a distribuição de complicações macrovasculares em função dos hábitos de vida e características clínicas. A associação entre os hábitos tabágicos e a presença de complicações macrovasculares não resultou numa associação estatisticamente significativa. Todos os fumadores tinham, pelo menos, uma

complicação macrovascular, e a proporção de diabéticos sem estas complicações era superior entre ex-fumadores e não fumadores.

Tabela 4.6 - Distribuição do número de patologias cardiovasculares por indivíduo.

		n _i	f _i
Patologias cardiovasculares	Doença arterial coronária	4	5,7%
	Síndrome coronário agudo	1	1,4%
	Doença arterial periférica	3	4,3%
	Enfarte do miocárdio	8	11,4%
	Acidente vascular cerebral	2	2,9%
	Estenose aórtica	1	1,4%
	Cardiopatía	2	2,9%
	Aneurisma da aorta	1	1,4%
	Bloqueios ventriculares	2	2,9%
	Arritmias	3	4,3%
	Insuficiência cardíaca	4	5,7%
	Fibrilhação atrial	1	1,4%
	N		70

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Relativamente à prática de exercício físico, existia uma maior proporção de diabéticos com complicações CV no grupo que não praticava exercício relativamente ao que praticava. Depois de se analisar o número de patologias CV por indivíduo em relação ao exercício, concluiu-se que apenas os diabéticos que não praticavam exercício padeciam de 3 ou mais DCV, ainda que não fosse estatisticamente significativa.

Tabela 4.7 - Distribuição do número de patologias cardiovasculares por indivíduo.

		n _i	f _i
Nº de patologias cardiovasculares por indivíduo	0	50	71,4%
	1	12	17,1%
	2	5	7,1%
	3	2	2,9%
	4	1	1,4%
N		70	100,0%

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Os inquiridos que seguiam um plano nutricional ou que, pelo menos, tinham cuidado com o que comiam, apresentavam menor frequência de complicações CV do que os que não tinham atenção à sua alimentação ($\chi^2=6,143$; $p=0,046$). Observou-se que à medida que o IMC aumentava, diminuía a diferença entre a percentagem de indivíduos com e sem patologia CV, sendo a percentagem respeitante aos indivíduos sem complicações macrovasculares, sempre superior ($\chi^2=5,905$; $p=0,052$).

Analisando a relação da presença das complicações CV com a duração do diagnóstico de DM, não se encontrou significado estatístico, mas, ainda assim, foi notório que na diabetes de longa duração existiu maior percentagem destas complicações (35,4%).

Tabela 4.8 - Relação entre os diabéticos com e sem complicações cardiovasculares e fatores de risco.

	Complicações macrovasculares	Não		Sim		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Género	Masculino	29	78,4%	8	21,6%	$\chi^2=1,857$ p=0,173
	Feminino	21	63,6%	12	36,4%	
Idade	40-59	8	88,9%	1	11,1%	$\chi^2=1,618$ p=0,445
	60-79	28	70,0%	12	30,0%	
	80-100	14	66,7%	7	33,3%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	0	0,0%	3	100,0%	$\chi^2=8,213$ p=0,160
	Ex-fumador	19	79,2%	5	20,8%	
	Nunca fumou	31	72,1%	12	27,9%	
Alimentação	Sigo plano	16	66,7%	8	33,3%	$\chi^2=6,143$ p=0,046
	Cuidadosa	29	82,9%	6	17,1%	
	Sem cuidado	5	45,5%	6	54,5%	
Exercício físico	Pratica	34	81,0%	8	19,0%	$\chi^2=4,667$ p=0,031
	Não pratica	16	57,1%	12	42,9%	
IMC	Normal	9	90,0%	1	10,0%	$\chi^2=5,905$ p=0,052
	Excesso de peso	28	77,8%	8	22,2%	
	Obesidade	13	54,2%	11	45,8%	
Duração da DM	Curta	19	86,4%	3	13,6%	$\chi^2=3,507$ p=0,061
	Longa	31	64,6%	17	35,4%	
Complicações microvasculares	Não	29	70,7%	12	29,3%	$\chi^2=0,024$ p=0,878
	Sim	21	72,4%	8	27,6%	

Legenda: fi = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; ni = frequência absoluta

Averiguando os diabéticos com algumas complicações CV em específico, dos indivíduos com DAC, nenhum tinha um IMC considerado normal e todos tinham uma DM de longa duração, ainda que estas relações não fossem significativas ($\chi^2=3,233$; p=0,199 e $\chi^2=1,944$; p=0,163, respetivamente).

No que toca a diabéticos que tiveram EM, não houveram relações estatisticamente significativas. As suas faixas etárias localizavam-se entre os 70 e 89 anos ($\chi^2=1,741$; p=0,419). É importante referir que os 3 fumadores tinham sofrido um EM ($\chi^2=5,059$; p=0,125). Em adição, dos 8 diabéticos que sofreram um EM, 62,5% (n=5) não praticavam exercício físico ($\chi^2=1,905$; p=0,167) e todos os indivíduos tinham um IMC igual ou superior a 25 kg/m² ($\chi^2=3,728$; p=0,155).

Relativamente à DAP, todos os diabéticos com esta patologia se situavam entre os 70 e 89 anos ($\chi^2=2,981$; $p=0,703$), tal como os que sofreram um EM. Todos os que sofriam de DAP não praticavam exercício físico ($\chi^2=4,701$; $p=0,703$) e nenhum tinha um IMC normal ($\chi^2=1,606$; $p=0,448$).

De entre os que sofreram um AVC, todos tinham entre 70 e 89 anos ($\chi^2=0,558$; $p=0,757$), nenhum praticava exercício físico ($\chi^2=3,088$; $p=0,079$) e todos tinham IMC superior a 30 kg/m² ($\chi^2=3,946$; $p=0,139$), ainda que sem significado estatístico.

Uma percentagem de 11,4% (n=8) do total dos inquiridos já tinha sofrido uma intervenção devido a doenças CV. De entre as intervenções referidas, estavam cirurgias devido a IC (n=1), cirurgia para implementar *pacemaker* (n=2), processo para introduzir *stent* (n=3), processo de introdução de prótese aórtica (n=1) e intervenção devido a fístula arteriovenosa (n=1). É interessante mencionar que dentro do grupo que recorreu a estas intervenções todos tinham um diagnóstico de DM superior a 10 anos ($\chi^2=4,140$; $p=0,420$) e todos tinham um IMC igual ou superior a 25 kg/m² ($\chi^2=3,728$; $p=0,155$). No que toca a dispositivos médicos por DCV (Tabela 4.9), é fácil de perceber a sua distribuição através das intervenções de cariz CV especificadas.

Tabela 4.9 - Frequências do uso de dispositivos médicos cardiovasculares.

Dispositivo	n _i	f _i
Nenhum	65	92,9%
Apenas <i>stent</i>	2	2,9%
Apenas <i>pacemaker</i>	1	1,4%
<i>Pacemaker e stent</i>	1	1,4%
Prótese aórtica	1	1,4%
Total	70	100,0%

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

4.3.3. Outras patologias

Relativamente às diagnosticadas para além da DM, constatou-se que 92,9% (n=65) apresentavam outras patologias, contabilizando, também, as patologias micro e macrovasculares antes indicadas, excluindo apenas o EM e o AVC, uma vez que ocorrem num período de tempo delimitado. Dos diabéticos, 72,9% (n=51) tinham até 3 patologias para além da DM e os restantes apresentavam 4 ou mais (Gráfico 4.2). Contabilizaram-se as patologias por grupos (Tabela 4.10), com exceção da HTA e dislipidemia, que foram avaliadas separadamente visto serem importantes na definição

do RCV. As 3 doenças ou grupos mais frequentes foram a HTA com 48,6% (n=34), as patologias oftalmológicas com 38,6% (n=27) e a dislipidemia com 31,4% (n=22).

Tabela 4.10 - Distribuição dos diferentes tipos de patologias entre os inquiridos.

	n _i	f _i
Hipertensão arterial	34	48,6%
Patologias oftalmológicas	27	38,6%
Dislipidemia	22	31,4%
Patologias cardiovasculares	16	22,9%
Patologias renais	15	21,4%
Demências	10	14,3%
Patologias gastrointestinais	10	14,3%
Patologias dos ossos/articulações	9	12,9%
Outras patologias	8	11,4%
Patologias da próstata	5	7,1%
Cancro	4	5,7%
Patologias da tiróide	3	4,3%
Patologias pulmonares	2	2,9%
Psicoses	2	2,9%
N	70	100,0%

Legenda: fi = frequência relativa; ni = frequência absoluta

Ao relacionar a existência de outras patologias com as faixas etárias verificou-se que esta associação não era estatisticamente significativa ($\chi^2=2,321$; $p=0,313$), porém, verificou-se que no grupo etário dos 40 anos, ninguém apresentava outras patologias concomitantes, sendo que o grupo de diabéticos sem outras patologias diminuía à medida que avança a idade, sofrendo, logo, uma grande diminuição na faixa dos 50 anos. Todos os fumadores ($\chi^2=0,854$; $p=0,653$) e todos os que não tinham cuidado com alimentação ($\chi^2=1,004$; $p=0,316$) apresentavam patologias adicionais à DM, mas no entanto estas associações não eram estatisticamente significativas. Todos os indivíduos que não tinham outras patologias praticavam exercício e trata-se de uma associação no limiar da significância estatística ($\chi^2=3,590$; $p=0,058$).

Dos indivíduos que apresentavam até 3 patologias concomitantes, 68,6% (n=35) praticavam exercício, enquanto nos que tinham diagnóstico de 4 ou mais patologias, 63,2% (n=12) não praticavam exercício ($\chi^2=5,827$; $p=0,016$). Igualmente, 80,0% (n=8) dos indivíduos com menor número de patologias concomitantes (até 3), apresentavam valores de IMC menores que 25 kg/m². Dos diabéticos classificados como obesos, 45,8% (n=11) tinham 4 ou mais doenças (Gráfico 4.3). Esta associação revelou-se estatisticamente significativa ($\chi^2=6,496$; $p=0,039$).

Caracterizando a HTA e a dislipidemia em específico, verificou-se que 41,4% (n=29) da amostra não tinha nenhuma destas 2 patologias, enquanto 27,1% (n=19)

tinham, apenas HTA, 10,0% (n=7) só apresentavam dislipidemia e 21,4% (n=15) apresentava diagnóstico de ambas. Ao analisar a duração da HTA, 88,2% (n=30) tinham esta doença há mais de 10 anos e os restantes há 10 anos ou menos, sendo a média de duração de 22,1±12,5 anos. Dos que tinham diagnóstico de dislipidemia, 59,1% (n=13) tinham-na há 10 ou menos anos, assumindo uma média de 12,0±7,9 anos.

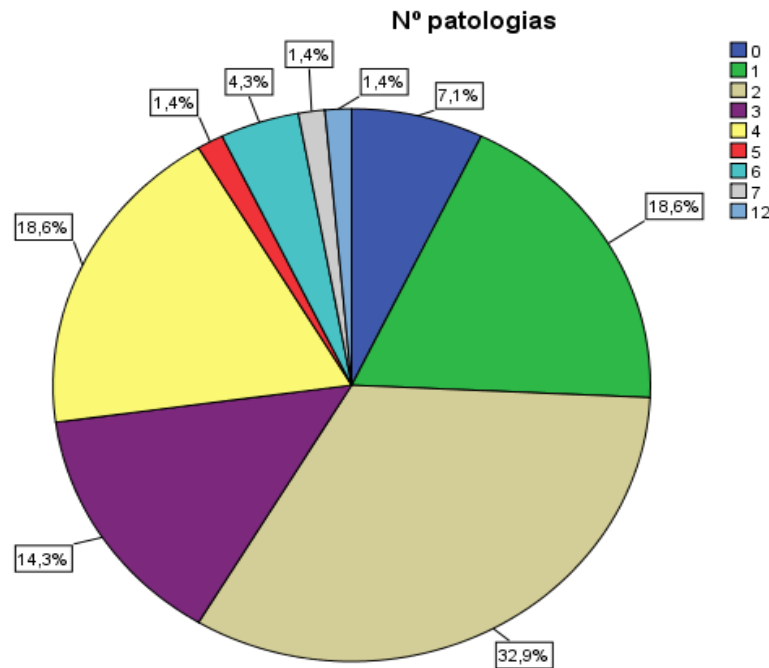


Gráfico 4.2 - Distribuição dos inquiridos com base no número de patologias que apresentavam, excluindo a diabetes.

Enquanto com o diagnóstico de HTA não se verificou nenhuma associação estatisticamente significativa com outras variáveis, com a dislipidemia confirmaram-se associações estatisticamente significativas com o género ($\chi^2=5,083$; $p=0,024$) e hábitos tabágicos ($\chi^2=11,872$; $p=0,001$). A maior representação de diabéticos com alterações no perfil lipídico era masculina. Relativamente ao tabagismo, quando se tratava de diabéticos fumadores e ex-fumadores, a maior parte tinha dislipidemia, com 55,6% (n=15). Porém, no caso dos que nunca fumaram, apenas 16,3% (n=7) dos 43 indivíduos sofriam desta patologia.

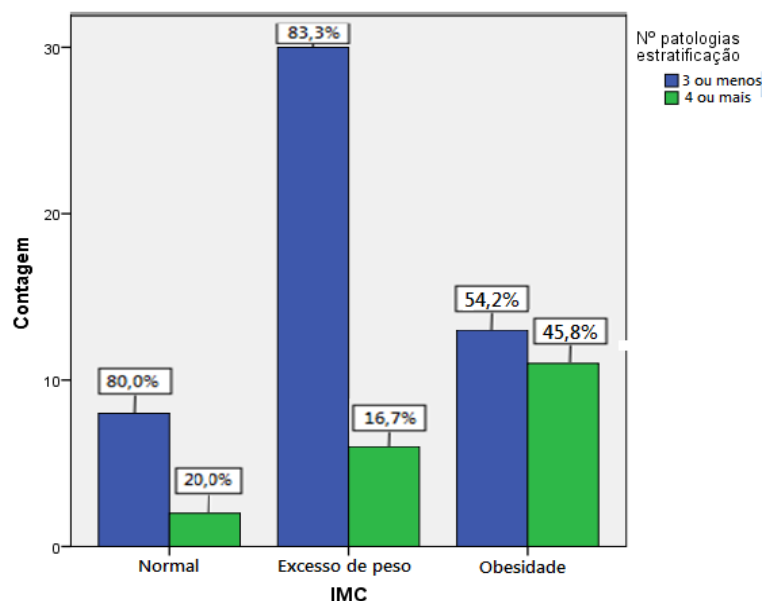


Gráfico 4.3 - Relação do índice de massa corporal (IMC) com número de patologias. ($\chi^2=6,496$; $p=0,039$)

4.4. Perfil Cardiometabólico

4.4.1. Glicemia

Relativamente à glicemia em jejum, a média foi de 148 ± 41 mg/dl, com valores desde os 72 até aos 250 mg/dl (Tabela 4.11). A HbA_{1C} obteve uma média de $7,5 \pm 1,1\%$, tendo um espectro de valores dos 5,5 até aos 10,1%. Na amostra total, 71,5% (n=50) apresentavam valores de glicemia em jejum acima da referência e 61,4% (n=43) tinham uma HbA_{1C} superior a 7,0%.

Tabela 4.11 - Distribuição da amostra consoante os valores dos parâmetros glicémicos e respetivas médias.

		n_i	f_i	Média
Glicemia em jejum	≤ 120 mg/dl	20	28,6%	148 \pm 41 mg/dl
	121-180 mg/dl	34	48,6%	
	> 180 mg/dl	16	22,9%	
Hemoglobina glicosilada	$\leq 7,0$ %	27	38,6%	7,5 \pm 1,1 %
	$> 7\%$	43	61,4%	

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

As associações entre a glicemia em jejum e a HbA_{1C} as variáveis sociodemográficas, hábitos de vida e as complicações encontram-se nas Tabelas 4.12 e 4.13. Ainda que não se verifiquem associações com significado estatístico, nas mulheres existia uma percentagem ligeiramente inferior em relação aos homens, no que respeita a

glicemia em jejum acima de 120 mg/dl e a HbA_{1c} superior a 7,0%. A associação da duração da DM com a HbA_{1c} foi estatisticamente significativa, constatando-se que em diabéticos com DM há 10 ou menos anos, 59,1% (n=13) tinham níveis iguais ou abaixo de 7,0%, enquanto se observou 70,8% (n=34) de diabéticos com níveis acima do recomendado para DM de longa duração.

Tabela 4.12 - Associação da glicemia em jejum com o género, a idade, hábitos de vida e características clínicas.

Glicemia em jejum		≤120 mg/dl		>120 mg/dl		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Género	Masculino	9	24,3%	28	75,7%	$\chi^2=0,694$ p=0,405
	Feminino	11	33,3%	22	66,7%	
Idade	40-59	2	22,2%	7	77,8%	$\chi^2=5,351$ p=0,069
	60-79	8	20,0%	32	80,0%	
	80-100	10	47,6%	11	52,4%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	0	0,0%	3	100,0%	$\chi^2=2,744$ p=0,254
	Ex-fumador	5	20,8%	19	79,2%	
	Nunca fumou	15	34,9%	28	65,1%	
Alimentação	Sigo plano	10	41,7%	14	58,3%	$\chi^2=3,158$ p=0,206
	Cuidadosa	8	22,9%	27	77,1%	
	Sem cuidado	2	18,2%	9	81,8%	
Exercício físico	Pratica	14	33,3%	28	66,7%	$\chi^2=1,167$ p=0,280
	Não pratica	6	21,4%	22	78,6%	
IMC	Normal	6	60,0%	4	40,0%	$\chi^2=6,518$ p=0,038
	Excesso de peso	10	27,8%	26	72,2%	
	Obesidade	4	16,7%	20	83,3%	
Duração da DM	Curta	7	31,8%	15	68,2%	$\chi^2=0,166$ p=0,684
	Longa	13	27,1%	35	72,9%	
Complicações microvasculares	Não	14	34,1%	27	65,9%	$\chi^2=1,507$ p=0,220
	Sim	6	20,7%	23	79,3%	
Complicações macrovasculares	Não	18	36,0%	32	64,0%	$\chi^2=4,732$ p=0,030
	Sim	2	10,0%	18	90,0%	

Legenda: fi = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; ni = frequência absoluta

De entre os fumadores, todos apresentaram glicemia em jejum e HbA_{1c} elevadas, embora estas associações não apresentassem significado estatístico. Ao analisar estes parâmetros associados à alimentação, era nos diabéticos que seguiam um plano nutricional que existia maior percentagem de valores de glicemia recomendáveis quando em comparação aos que tinham cuidado e aos que nada se preocupam. Dos diabéticos que praticavam exercício, 50,0% (n=21) apresentaram uma HbA_{1c} acima dos valores de referência, e dos que não praticavam exercício, 78,6% (n=22) tinham estes mesmos valores ($\chi^2=5,788$; p=0,016). Existia associação significativa entre a glicemia em jejum com o IMC ($\chi^2=6,518$; p=0,038). Os diabéticos com este parâmetro dentro do recomendado apresentaram maior percentagem de indivíduos com IMC normal que no

caso deste parâmetro em valores altos, enquanto se passou o contrário nos diabéticos obesos.

Tabela 4.13 - Associação da hemoglobina glicosilada com o género, a idade, hábitos de vida e características clínicas.

Hemoglobina glicosilada		≤7,0%		>7,0%		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Género	Masculino	13	35,1%	24	64,9%	$\chi^2=0,391$ p=0,532
	Feminino	14	42,2%	19	57,6%	
Idade	40-59	4	44,4%	5	55,6%	$\chi^2=0,509$ p=0,775
	60-79	14	35,0%	26	65,0%	
	80-100	9	42,9%	12	57,1%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	0	0,0%	3	100,0%	$\chi^2=2,734$ p=0,255
	Ex-fumador	8	33,3%	16	66,7%	
	Nunca fumou	19	44,2%	24	55,8%	
Alimentação	Sigo plano	11	45,8%	13	54,2%	$\chi^2=1,157$ p=0,561
	Cuidadosa	13	37,1%	22	62,9%	
	Sem cuidado	3	27,3%	8	72,7%	
Exercício físico	Pratica	21	50,0%	21	50,0%	$\chi^2=5,788$ p=0,016
	Não pratica	6	21,4%	22	78,6%	
IMC	Normal	6	60,0%	4	40,0%	$\chi^2=2,835$ p=0,242
	Excesso de peso	14	38,9%	22	61,1%	
	Obesidade	7	29,2%	17	70,8%	
Duração da DM	Curta	13	59,1%	9	40,9%	$\chi^2=5,701$ p=0,017
	Longa	14	29,2%	34	70,8%	
Complicações microvasculares	Não	21	51,2%	20	48,8%	$\chi^2=6,682$ p=0,010
	Sim	6	20,7%	23	79,3%	
Complicações macrovasculares	Não	25	50,0%	25	50,0%	$\chi^2=9,647$ p=0,002
	Sim	2	10,0%	18	90,0%	

Legenda: fi = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; ni = frequência absoluta

Foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre a existência de complicações microvasculares e a HbA_{1C} ($\chi^2=6,682$; p=0,010), sendo que dos 29 diabéticos com patologia desta natureza, 79,3% (n=23) tinham valores acima do recomendado. Já naqueles sem estas complicações, a representatividade de HbA_{1C} elevada baixou consideravelmente, assumindo a HbA_{1C} normal uma maior proporção neste grupo. Igualmente, ao relacionar a existência de complicações CV com a HbA_{1C} ($\chi^2=9,647$; p=0,002) e a com glicemia em jejum ($\chi^2=4,732$; p=0,030), verificou-se uma significância estatística, sendo as percentagens associadas à existência destas complicações mais elevadas nos diabéticos com estes parâmetros elevados.

4.4.2. Perfil lipídico

Ao traçar o perfil lipídico da amostra, verificou-se que, exceto no colesterol LDL e HDL nos homens, as médias das diferentes frações lipídicas se encontram dentro dos valores recomendados (Tabela 4.14). De entre a totalidade da amostra, a maior parte tinha valores de colesterol total e TG dentro da referência. O colesterol total apresentava um intervalo de valores dos 102 aos 256 mg/dl, com uma média de $183,6 \pm 33,1$ mg/dl. Os níveis de TG encontravam-se entre os 40 e os 510 mg/dl, com uma média de $140,5 \pm 67,7$ mg/dl. Por outro lado, havia maior percentagem de diabéticos com valores de LDL elevados, sendo que o nível médio foi de $106,3 \pm 30,6$ mg/dl, variando entre 34 e 213 mg/dl. Do ponto de vista do HDL no género feminino, a maior parte das diabéticas tinha valores de HDL acima de 40 mg/dl, enquanto nos homens, a maior parte tinha valores iguais ou abaixo de 50 mg/dl. No caso do HDL, o mínimo apresentado foi 25 mg/dl e o máximo 77 mg/dl.

Relacionando estes 4 parâmetros do perfil lipídico com os hábitos tabágicos, não se verificou nenhuma relação significativa. No caso do colesterol total e TG, os fumadores apresentavam maiores proporções de níveis acima do recomendado, enquanto nos restantes grupos, as proporções maioritárias eram referentes a estes parâmetros nos valores de referência (Tabela 4.15 e 4.16). Relativamente ao HDL, existiam mais diabéticos com este parâmetro abaixo do recomendado nos homens ($\chi^2=0,730$; $p=0,694$) e acima da referência nas mulheres ($\chi^2=0,649$; $p=0,723$), qualquer que fosse o padrão de consumo de tabaco.

No que respeita à alimentação, frisa-se o facto de, no caso dos TG, os diabéticos que seguiam um plano ou tinham cuidado a nível alimentar tinham maior percentagem de indivíduos com valores normais, ao contrário dos que não tinham cuidado com o que comiam, ainda que sem significado estatístico (Tabela 4.15). Também com o IMC não se encontraram associações estatisticamente significativas, embora, nos indivíduos com IMC normal houvesse maior proporção de diabéticos com valores de LDL dentro da referência relativamente aos indivíduos com valores acima do recomendado ($\chi^2=5,029$; $p=0,081$). Nos inquiridos com excesso de peso a percentagem de diabéticos com LDL aumentado foi ligeiramente superior a 50% e nos diabéticos obesos a percentagem rondou os 70%.

Tabela 4.14- Distribuição da amostra consoante os valores dos parâmetros lipídicos e respetivas médias.

		n_i	f_i	Média	
Colesterol total	≤190 mg/dl	42	60,0%	183,6±33,1 mg/dl	
	>190 mg/dl	28	40,0%		
HDL	Mulheres	≤40 mg/dl	6	12,9%	49,8±12,5 mg/dl
		>40 mg/dl	24	34,3%	
	Homens	≤50 mg/dl	22	31,4%	47,6±11,4 mg/dl
		>50 mg/dl	15	21,4%	
Triglicéridos	≤150 mg/dl	44	62,9%	140,5±67,7 mg/dl	
	>150 mg/dl	26	37,1%		
LDL	≤100 mg/dl	31	44,3%	106,3±30,6 mg/dl	
	>100 mg/dl	39	55,7%		

Legenda: f_i = frequência relativa; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; n_i = frequência absoluta

Quando se relacionou os parâmetros lipídicos com a existência de complicações da DM (Tabela 4.15 e 4.16), verificou-se, no geral, que quando existiam complicações microvasculares, existia maior representatividade de diabéticos com os valores destes parâmetros fora dos níveis recomendados, em relação aos que não tinham complicações.

Tabela 4.15 - Associação entre triglicéridos e hábitos tabágicos, alimentação, IMC e complicações.

	Triglicéridos	≤150 mg/dl		>150 mg/dl		Significância estatística
		n_i	f_i	n_i	f_i	
Hábitos Tabágicos	Fumador	0	0,0%	3	100,0%	$\chi^2=6,698$ $p=0,035$
	Ex-fumador	18	75,0%	6	25,0%	
	Nunca fumou	26	60,5%	17	39,5%	
Alimentação	Sigo plano	14	58,3%	10	41,7%	$\chi^2=2,739$ $p=0,254$
	Cuidadosa	25	71,4%	10	28,6%	
	Sem cuidado	5	45,5%	6	54,5%	
IMC	Normal	8	80,0%	2	20,0%	$\chi^2=3,182$ $p=0,204$
	Excesso de peso	24	66,7%	12	33,3%	
	Obesidade	12	50,0%	12	50,0%	
Complicações microvasculares	Não	24	58,5%	17	41,5%	$\chi^2=0,791$ $p=0,374$
	Sim	20	69,0%	9	31,0%	
Complicações macrovasculares	Não	34	68,0%	16	32,0%	$\chi^2=1,983$ $p=0,159$
	Sim	10	50,0%	10	50,0%	

Legenda: f_i = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; n_i = frequência absoluta

Por fim, não se verificou nenhuma associação estatisticamente significativa entre estes parâmetros e o facto de existir diagnóstico ou não de dislipidemia, sendo interessante constatar não se terem encontrado diferenças entre quem tinha ou não este diagnóstico à partida.

Tabela 4.16 - Associação entre colesterol total e hábitos tabágicos, alimentação, IMC e complicações.

Colesterol Total		≤7,0%		>7,0%		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Hábitos Tabágicos	Fumador	1	33,3%	2	66,7%	$\chi^2=2,734$ p=0,255
	Ex-fumador	15	62,5%	9	37,5%	
	Nunca fumou	26	60,5%	17	39,5%	
Alimentação	Sigo plano	17	70,8%	7	29,2%	$\chi^2=2,306$ p=0,316
	Cuidadosa	18	51,4%	17	48,6%	
	Sem cuidado	7	63,6%	4	36,4%	
IMC	Normal	7	70,0%	3	30,0%	$\chi^2=1,644$ p=0,440
	Excesso de peso	23	63,9%	13	36,1%	
	Obesidade	12	50,0%	12	50,0%	
Complicações microvasculares	Não	27	65,9%	14	34,1%	$\chi^2=1,413$ p=0,235
	Sim	15	51,7%	14	48,3%	
Complicações macrovasculares	Não	30	60,0%	20	40,0%	$\chi^2=0,000$ p=1,000
	Sim	12	60,0%	8	40,0%	

Legenda: f_i = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; n_i = frequência absoluta

4.4.3. Pressão arterial

A pressão sistólica média dos indivíduos avaliados foi de 139±18 mmHg, a diastólica de 74±11 mmHg e a frequência cardíaca de 77±11 batimentos por minuto, todas elas dentro dos limites recomendados (Tabela 4.17).

Tabela 4.17 - Distribuição da amostra consoante os valores da pressão arterial e respetivas médias.

		n _i	f _i	Média
Pressão arterial sistólica	<140 mmHg	41	58,6%	139±18 mmHg
	≥140 mmHg	29	41,4%	
Pressão arterial diastólica	<90 mmHg	60	85,7%	74±11 mmHg
	≥90 mmHg	10	14,3%	
Frequência cardíaca	<60 bpm	3	4,3%	77±11 bpm
	60-100 bpm	65	92,9%	
	>100 bpm	2	2,9%	

Legenda: bpm = batimentos por minuto; f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Não se verificaram diferenças importantes entre sexos e idades a nível destes parâmetros. O mesmo não se observou com os hábitos tabágicos e com o IMC, sendo que as percentagens de valores normais e elevados não variaram muito entre os vários padrões de consumo de tabaco e os estadios de IMC (Tabela 4.18).

A relação com o exercício físico não foi significativa (Tabela 4.18). Ainda assim, verificou-se que dentro dos que não praticavam atividade física, existiam mais diabéticos com pressão sistólica aumentada, enquanto nos que praticavam exercício

havia maior representatividade desta pressão considerada aconselhável. Por outro lado, a relação da alimentação com a pressão sistólica foi significativa ($\chi^2=6,653$; $p=0,036$). Dos que seguiam um plano, 79,2% ($n=19$) tinham a pressão sistólica normal, e dos que tinham cuidado com o que comiam, 45,7% ($n=16$) apresentaram valores normais.

Tabela 4.18 - Associação entre pressão sistólica e variáveis sociodemográficas, hábitos de vida, características clínicas e parâmetros metabólicos.

	Pressão sistólica	<140 mmHg		≥140 mmHg		Significância estatística
		n _i	f _i	n _i	f _i	
Género	Masculino	22	59,5%	15	40,5%	$\chi^2=0,026$ $p=0,873$
	Feminino	19	57,6%	14	42,4%	
Idade	40-59	6	66,7%	3	33,3%	$\chi^2=2,885$ $p=0,236$
	60-79	20	50,0%	20	50,0%	
	80-100	15	71,4%	6	28,6%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	1	33,3%	2	66,7%	$\chi^2=0,943$ $p=0,624$
	Ex-fumador	15	62,5%	9	37,5%	
	Nunca fumou	25	58,1%	18	41,9%	
Alimentação	Sigo plano	19	79,2%	5	20,8%	$\chi^2=6,653$ $p=0,036$
	Cuidadosa	16	45,7%	19	54,3%	
	Sem cuidado	6	54,5%	5	45,5%	
Exercício físico	Pratica	28	66,7%	14	33,3%	$\chi^2=2,836$ $p=0,092$
	Não pratica	13	46,4%	15	53,6%	
IMC	Normal	6	60,0%	4	40,0%	$\chi^2=0,296$ $p=0,862$
	Excesso de peso	22	61,1%	14	38,9%	
	Obesidade	13	54,2%	11	45,8%	
Duração da DM	Curta	10	45,5%	12	54,5%	$\chi^2=2,275$ $p=0,131$
	Longa	31	64,6%	17	35,4%	
Complicações microvasculares	Não	24	58,5%	17	41,5%	$\chi^2=0,000$ $p=0,994$
	Sim	17	58,6%	12	41,4%	
Complicações macrovasculares	Não	30	60,0%	20	40,0%	$\chi^2=0,147$ $p=0,701$
	Sim	11	55,0%	9	45,0%	
Glicemia em jejum	≤120 mg/dl	14	70,0%	6	30,0%	$\chi^2=1,507$ $p=0,220$
	>120 mg/dl	27	54,0%	23	46,0%	
Hemoglobina glicosilada	≤7,0%	20	74,1%	7	25,9%	$\chi^2=4,353$ $p=0,037$
	>7,0%	21	48,8%	22	51,2%	
Colesterol total	≤190 mg/dl	25	59,5%	17	40,5%	$\chi^2=0,039$ $p=0,843$
	>190 mg/dl	16	57,1%	12	42,9%	
Triglicéridos	≤150 mg/dl	26	59,1%	18	40,9%	$\chi^2=0,013$ $p=0,909$
	>150 mg/dl	15	57,7%	11	42,3%	
LDL	≤100 mg/dl	17	54,8%	14	45,2%	$\chi^2=0,319$ $p=0,572$
	>100 mg/dl	24	61,5%	15	38,5%	
HDL (mulher)	<40 mg/dl	5	55,6%	4	44,4%	$\chi^2=0,021$ $p=0,886$
	≥40 mg/dl	14	58,3%	10	41,7%	
HDL (homem)	<50 mg/dl	12	54,5%	10	45,5%	$\chi^2=0,544$ $p=0,461$
	≥50 mg/dl	10	66,7%	5	33,3%	

Legenda: DM = diabetes *mellitus*; f_i = frequência relativa; HDL = lipoproteínas de alta densidade; IMC = índice de massa corporal; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; n_i = frequência absoluta

Os indivíduos com DM de curta duração, tiveram maior percentagem de pressão sistólica igual ou acima de 140 mmHg. Já nos diabéticos há mais de 10 anos, a proporção maioritária foi de pressão sistólica normal. Não se encontrou nenhuma diferença significativa entre os indivíduos com e sem patologias micro e macrovascular, no que respeita à pressão arterial e frequência cardíaca. Apesar de não se ter verificado uma relação significativa, verificou-se, ao contrário da colesterolemia, que no grupo dos diabéticos com diagnóstico prévio de HTA havia uma maior percentagem de indivíduos com valores altos de pressão sistólica do que no grupo dos diabéticos sem HTA. De entre os diabéticos com níveis de HbA_{1C} altos, 51,2% (n=22) também tinham uma pressão sistólica elevada. Esta percentagem baixou para 25,9% (n=7) nos diabéticos com controlo glicémico adequado da HbA_{1C} ($\chi^2=4,353$; p=0,037) (Tabela 4.18).

4.5. Risco cardiovascular

4.5.1. Hereditariedade

Ao verificar a existência de diabéticos com familiares que tiveram ou tinham problemas CV, constatou-se que 47,1% (n=33) do total dos inquiridos tinham, efetivamente, familiares com estes problemas. Os familiares mencionados são especificados na Tabela 4.19.

Tabela 4.19 - Distribuição dos familiares mencionados nos indivíduos que diziam ter história familiar de doenças cardiovasculares.

	n _i	f _i
Irmão/irmã	16	48,5%
Pai	14	41,2%
Mãe	7	20,6%
Avó	4	11,8%
Avô	2	5,9%
Filho/filha	1	2,9%
Tio/Tia	1	2,9%
Primo/prima	1	2,9%
N	33	100,0%

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

4.5.2. Avaliação do risco cardiovascular

Através do calculador de RCV do UKPDS foi calculado o risco de desenvolver DAC fatal ou não e AVC fatal ou não (Tabela 4.20). Este cálculo só foi feito para os indivíduos sem DCV prévia, visto que estes já estarem em alto risco. Assim, foram analisados 50 diabéticos. Os valores médios dos riscos para DAC e AVC

corresponderam a riscos muito altos, o valor médio do risco para DAC fatal foi alto, enquanto o risco para AVC fatal ronda os $5,01 \pm 4,24\%$, estando todos em baixo risco.

Tabela 4.20 - Distribuição dos riscos de desenvolver DAC e AVC, fatais ou não, para os próximos 10 anos e médias respetivas.

		n_i	f_i	$\bar{x} \pm \sigma$
Risco para DAC	Baixo	13	26,0%	32,94±20,88 %
	Moderado	2	4,0%	
	Alto	13	26,0%	
	Muito alto	22	44,0%	
Risco para DAC fatal	Baixo	15	30,0%	28,25±20,90 %
	Moderado	4	8,0%	
	Alto	13	26,0%	
	Muito alto	18	36,0%	
Risco para AVC	Baixo	18	36,0%	33,54±28,36 %
	Moderado	4	8,0%	
	Alto	5	10,0%	
	Muito alto	23	46,0%	
Risco para AVC fatal	Baixo	50	100,0%	5,01±4,24 %
	Moderado	0	0,0%	
	Alto	0	0,0%	
	Muito alto	0	0,0%	

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronária; f_i = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; n_i = frequência absoluta

Relacionando os diferentes riscos com o género e com os grupos etários, estas associações não se revelaram estatisticamente significativas. Nas mulheres prevalecia a percentagem de baixo risco para DAC e nos homens prevalecia o risco muito alto. No entanto, à medida que aumenta a idade, diminui a percentagem de diabéticos com risco baixo e aumenta a percentagem de risco muito alto (Tabela 4.21).

Tabela 4.21 - Associação do risco para desenvolver DAC com género e idade.

Risco para DAC		Baixo		Moderado		Alto		Muito Alto	
		n_i	f_i	n_i	f_i	n_i	f_i	n_i	f_i
Género	Feminino	8	40,0%	0	0,0%	5	25,0%	7	35,0%
	Masculino	5	16,7%	2	6,7%	8	26,7%	15	50,0%
$(\chi^2=4,473; p=0,215)$									
Idade	40-59	6	85,7%	0	0,0%	1	14,3%	0	0,0%
	60-79	7	24,1%	2	6,9%	9	31,0%	11	37,9%
	80-100	0	0,0%	0	0,0%	3	21,4%	11	78,6%
$(\chi^2=22,617; p=0,001)$									

Legenda: DAC = doença arterial coronária; f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

Não se encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa do tabagismo com estes riscos, sendo que as percentagens entre os graus de risco não variaram muito entre ex-fumadores e não fumadores. Analisando o RCV em função da prática física,

verificou-se uma relação significativa para o risco de DAC ($\chi^2=4,079$; $p=0,043$). Ao comparar o grupo de diabéticos que praticavam exercício com os que nada praticavam, percebeu-se que os que faziam exercício tinham um maior número em risco baixo ou moderado para estes desfechos, já nos sedentários o risco alto e muito alto era mais expressivo (Gráfico 4.4).

Das relações com a alimentação, nenhuma foi estatisticamente significativa. Em todos os tipos de hábitos alimentares (Tabela 4.22), a percentagem relativa de diabéticos em risco alto ou muito alto para DAC fatal era a mais elevada. Ainda assim, foi nos que seguiam um plano que a percentagem de risco baixo ou moderado foi mais reduzida, com 18,8% ($n=3$). No geral, não houve grandes variações para os diferentes estadios de IMC, não sendo associações estatisticamente significativas (Tabela 4.22).

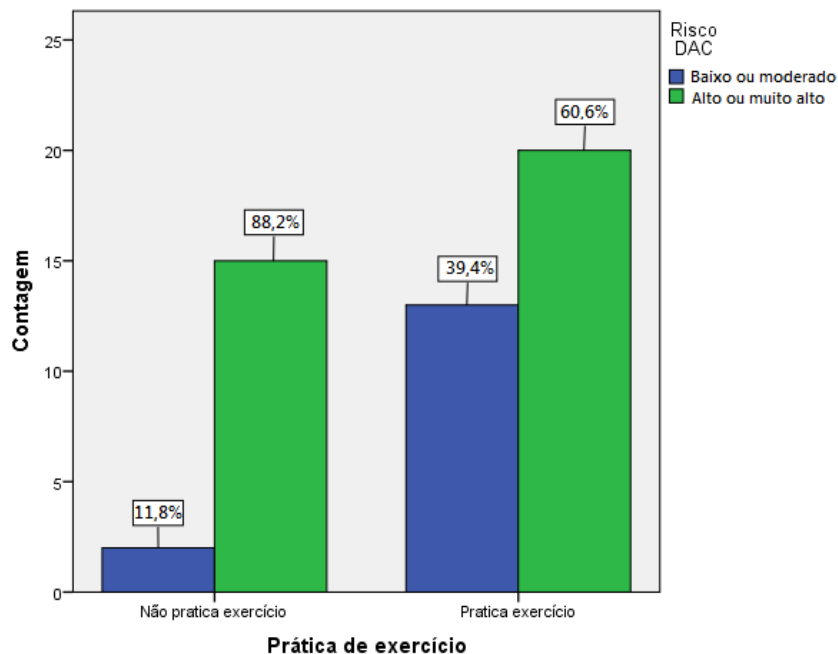


Gráfico 4.4 - Relação da prática de exercício físico com risco de DAC. ($\chi^2=4,079$; $p=0,043$)
(DAC = doença arterial coronária)

Também a duração da DM parece relacionar-se com o risco de desenvolver DAC fatal, não fatal e AVC (Tabela 4.23). Nos diabéticos com curta duração de DM, a maior parte tinha risco baixo ou moderado para estes 3 desfechos, enquanto os com longa duração apresentam maior proporção com risco alto ou muito alto. Ao comparar os indivíduos com história familiar de DCV com os que não a têm, verificaram-se relações significativas com o risco de DAC ($\chi^2=8,930$; $p=0,003$) e AVC ($\chi^2=9,898$; $p=0,002$).

Nos diabéticos com história familiar de DCV, entre 78 a 90% tinham risco alto ou muito alto (Gráfico 4.5).

Tabela 4.22 - Associação do risco para desenvolver DAC fatal com alimentação e IMC.

Risco para DAC fatal		Baixo ou moderado		Alto ou muito alto	
		n _i	f _i	n _i	f _i
Alimentação	Sigo plano	3	18,8%	13	81,3%
	Cuidado	14	48,3%	15	51,7%
	Sem cuidado	2	40,0%	3	60,0%
($\chi^2=3,825$; p=0,148)					
IMC	Normal	3	33,3%	6	66,7%
	Excesso peso	11	40,7%	16	59,3%
	Obesidade	5	35,7%	9	64,3%
($\chi^2=0,200$; p=0,905)					

Legenda: DAC = doença arterial coronária; f_i = frequência relativa; IMC = índice de massa corporal; n_i = frequência absoluta

Na relação dos diferentes RCV com as variáveis cardiometabólicas foram encontradas algumas associações significativas (Tabela 4.24). De entre os diabéticos com níveis aconselháveis de HbA_{1C}, havia menor proporção de diabéticos em risco alto e muito alto para DAC ($\chi^2=4,667$; p=0,031) quando comparados com os diabéticos com este parâmetro acima da referência (Tabela 4.24).

Tabela 4.23 - Relação entre duração da diabetes e risco de DAC fatal ou não e AVC.

Risco		Período de duração da DM		≤10 anos		>10 anos	
		n _i	f _i	n _i	f _i	n _i	f _i
DAC	Baixo ou moderado	11	61,1%	4	12,5%		
	Alto ou muito alto	7	38,9%	28	87,5%		
($\chi^2=12,963$; p=0,000)							
DAC fatal	Baixo ou moderado	13	72,2%	6	18,8%		
	Alto ou muito alto	5	27,8%	26	81,3%		
($\chi^2=13,981$; p=0,000)							
AVC	Baixo ou moderado	14	77,8%	8	25,0%		
	Alto ou muito alto	4	22,2%	24	75,0%		
($\chi^2=20,281$; p=0,000)							

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronária; DM = diabetes *mellitus*; f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

No caso do colesterol total, LDL e TG, não foram encontradas associações estatisticamente significativas e observou-se que predominava o risco alto ou muito alto, quer os valores estivessem acima ou dentro do recomendado, com exceção do risco para AVC fatal. Os diabéticos com valores de HDL abaixo do recomendado, tinham maior proporção os indivíduos com risco alto e muito alto para DAC fatal ou não e AVC, apesar se não ser uma associação estatisticamente significativa.

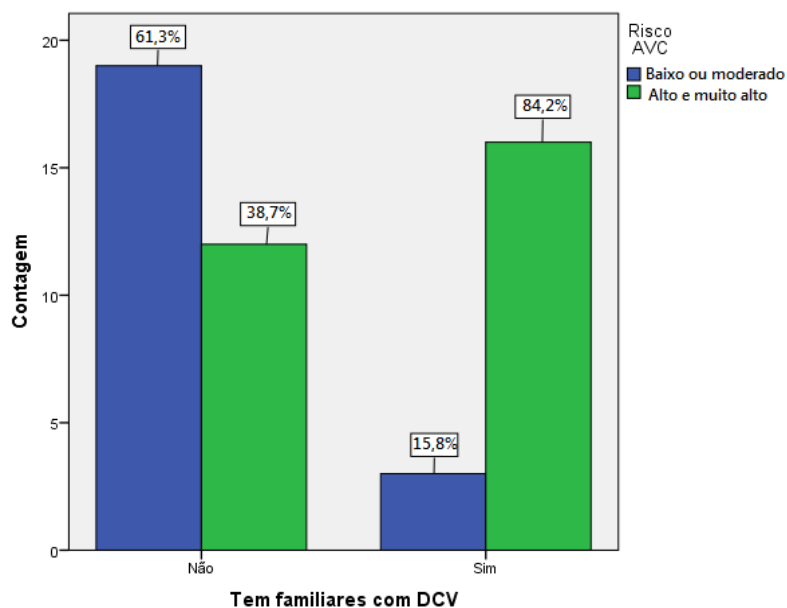


Gráfico 4.5 – Associação entre história familiar de doenças cardiovasculares e risco para AVC. ($\chi^2=10,954$; $p=0,001$) (AVC = acidente vascular cerebral; DCV = doença cardiovascular)

Na relação com a pressão sistólica, mais uma vez não foi encontrada associação estatisticamente significativa, ainda que se verificasse que nos diabéticos com esta pressão aumentada existia maior proporção de diabéticos em alto risco para DAC, DAC fatal e AVC quando comparada com os diabéticos com esta pressão normal.

Tabela 4.24 – Associações entre o risco para DAC e parâmetros cardiometabólicos.

Risco para DAC		Baixo ou moderado		Alto ou muito alto		Significância estatística
		n_i	f_i	n_i	f_i	
Glicemia em jejum	≤ 120 mg/dl	6	33,3%	12	66,7%	$\chi^2=0,149$ $p=0,700$
	> 120 mg/dl	9	28,1%	23	71,9%	
Hemoglobina glicosilada	$\leq 7,0\%$	11	44,0%	14	56,0%	$\chi^2=4,667$ $p=0,031$
	$> 7,0\%$	4	16,0%	21	84,0%	
Colesterol total	≤ 190 mg/dl	8	25,8%	23	74,2%	$\chi^2=0,683$ $p=0,409$
	> 190 mg/dl	7	36,8%	12	63,2%	
Triglicéridos	≤ 150 mg/dl	11	31,4%	24	68,6%	$\chi^2=0,113$ $p=0,736$
	> 150 mg/dl	4	26,7%	11	73,3%	
LDL	≤ 100 mg/dl	7	31,8%	15	68,2%	$\chi^2=0,062$ $p=0,804$
	> 100 mg/dl	8	28,6%	20	71,4%	
HDL (mulher)	< 40 mg/dl	0	0,0%	4	100,0%	$\chi^2=3,333$ $p=0,068$
	≥ 40 mg/dl	8	50,0%	8	50,0%	
HDL (homem)	< 50 mg/dl	2	11,8%	15	88,2%	$\chi^2=6,679$ $p=0,010$
	≥ 50 mg/dl	6	46,2%	7	53,8%	
Pressão sistólica	< 140 mmHg	11	36,7%	19	63,3%	$\chi^2=1,587$ $p=0,208$
	≥ 140 mmHg	4	20,0%	16	80,0%	
Pressão diastólica	< 90 mmHg	14	32,6%	29	67,4%	$\chi^2=0,957$ $p=0,328$
	≥ 90 mmHg	1	14,3%	6	85,7%	

Legenda: DAC = doença arterial coronária; f_i = frequência relativa; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; n_i = frequência absoluta

4.5.3. *Stiffness* arterial

Visto que a amostra que foi remetida para a realização destas medições foi, apenas, composta por 7 indivíduos, não se podem estabelecer grandes conclusões acerca da resistência arterial. Destes 7 diabéticos, 6 eram homens e nenhum era fumador. Ainda assim, frisam-se certas relações (Tabela 4.25) que parecem ser interessantes, embora nenhum resultado mencionado nesta seção tenha significado estatístico.

Relativamente ao índice β , este apresentou uma média de 16,86%, sendo o valor mínimo 4,0% e o máximo 21,6%. Verificou-se que os ex-fumadores apresentaram valores bem mais elevados que os que nunca fumaram. O mesmo ocorreu para quem tinha complicações microvasculares em comparação com quem não as tinha. Referindo as complicações macrovasculares relacionadas com o *stiffness*, a maioria dos indivíduos não padeciam destas complicações, tendo estes, curiosamente, valores, no geral, mais altos do que os com este tipo de patologia. Os doentes com diagnóstico da HTA tinham valores relativamente mais baixos comparativamente aos que não apresentavam esta doença. Com valores de pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg, os valores de β eram mais baixos que para valores acima de 140 mmHg.

O *augmentation pressure* teve uma média de 13,14 mmHg, apresentando um intervalo de valores entre os 2,00 e os 23,00 mmHg. Os diabéticos com 10 anos ou menos de duração do diagnóstico tinham valores de *augmentation pressure* muito inferiores àqueles com um diagnóstico há mais de 10 anos. No geral, indivíduos sem nefropatias apresentaram valores deste parâmetro mais elevados que os que não sofriam de nenhuma complicação renal. Pelo contrário, todos os diabéticos com complicações macrovasculares tiveram valores de *augmentation pressure* mais elevados que os sem estas patologias. Para valores de pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg, a média de *augmentation pressure* era mais baixa que para valores acima dessa referência. Ao comparar este parâmetro com o risco de desenvolver DAC fatal, quando o valor de risco para DAC fatal foi superior a 30% a média foi mais elevada do que quando o risco foi inferior a 30%, sendo que o mesmo ocorre ao relacionar com risco de AVC fatal ou não.

Por fim, o *augmentation index* obteve uma média de 23,14%, com valores entre os 14,00 e 30,00%. No caso da duração da DM, aqueles com curta duração do diagnóstico tiveram valores de *augmentation index* inferiores àqueles com um diagnóstico há mais de 10 anos. No que respeita ao risco de desenvolver DAC e AVC fatal ou não, as

médias de valores de *augmentation index* foram mais elevados para risco superior a 30%, tal como a relação com a *augmentation pressure*.

Tabela 4.25 - Médias de *índice β*, *augmentation pressure* e *augmentation index* para as várias variáveis possíveis de avaliar.

		Índice β	<i>Augmentation pressure</i>	<i>Augmentation index</i>
Duração DM	Curta	15,50±8,63%	8,50±5,20 mmHg	8,50±5,20%
	Longa	10,18±5,79%	19,33±3,51 mmHg	21,25±6,70%
Hábitos tabágicos	Ex-fumadores	13,70±6,41%	12,40±6,50 mmHg	22,60±6,23%
	Nunca fumaram	6,70±3,82%	6,00±9,97 mmHg	9,80±13,54%
Complicações microvasculares	Não	6,70±3,82%	15,00±11,31 mmHg	24,50±3,54%
	Sim	13,70±6,41%	12,40±6,50 mmHg	22,60±6,23%
Nefropatias	Não	11,06±5,10%	15,80±5,97 mmHg	25,80±3,03%
	Sim	5,32±9,35%	6,50±6,36 mmHg	16,50±3,54%
Complicações macrovasculares	Não	13,28±6,65%	20,52±4,52 mmHg	22,20±6,18%
	Sim	7,75±5,30%	25,50±2,12 mmHg	25,5±2,12%
Colesterol total	≤190mg/dl	7,10±4,53%	13,00±10,54 mmHg	23,67±8,50%
	>190 mg/dl	15,15±5,68%	13,25±5,32 mmHg	22,75±2,99%
Triglicéridos	≤150 mg/dl	12,04±7,79%	14,20±8,11 mmHg	22,00±5,43%
	>150 mg/dl	10,85±2,05%	11,50±4,95 mmHg	26,00±5,66%
LDL	≤100 mg/dl	11,50±9,97%	19,50±4,95 mmHg	26,50±0,71%
	>100 mg/dl	11,96±6,09%	10,60±6,50 mmHg	21,80±5,93%
Hipertensão	Não	12,6±6,83%	15,33±8,02 mmHg	25,00±2,65%
	Sim	10,5±7,11%	11,50±7,14 mmHg	21,75±6,85%
Pressão sistólica	<140 mmHg	9,60±4,00%	11,67±8,74 mmHg	22,67±8,08%
	≥140 mmHg	13,28±8,03%	14,25±6,90 mmHg	23,50±3,70%
Risco para DAC fatal	Baixo ou moderado	12,00±8,60%	8,50±5,20 mmHg	18,33±4,04%
	Alto ou muito alto	11,48±5,79%	19,33±3,51 mmHg	26,75±2,50%
Risco para AVC	Baixo ou moderado	12,08±7,02%	8,50±5,20 mmHg	21,25±6,70%
	Alto ou muito alto	11,20±7,05%	19,33±3,51 mmHg	25,67±1,53%

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronária; fi = frequência relativa; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; ni = frequência absoluta

4.6. Fármacos

4.6.1. Antidiabéticos

Todos os inquiridos faziam uso de, pelo menos, 1 fármaco antidiabético. De entre os antidiabéticos, o mais usado foi a metformina (Gráfico 4.6). Ao juntar os diabéticos que tomavam formas farmacêuticas apenas com metformina ou com esta substância ativa em combinação, contabilizaram-se um total de 55 (78,6%) que tomam esta substância. Dos 70 diabéticos, 42,9% (n=30) usavam apenas um antidiabético e uma percentagem igual tomavam 2 fármacos diferentes (Tabela 4.25).

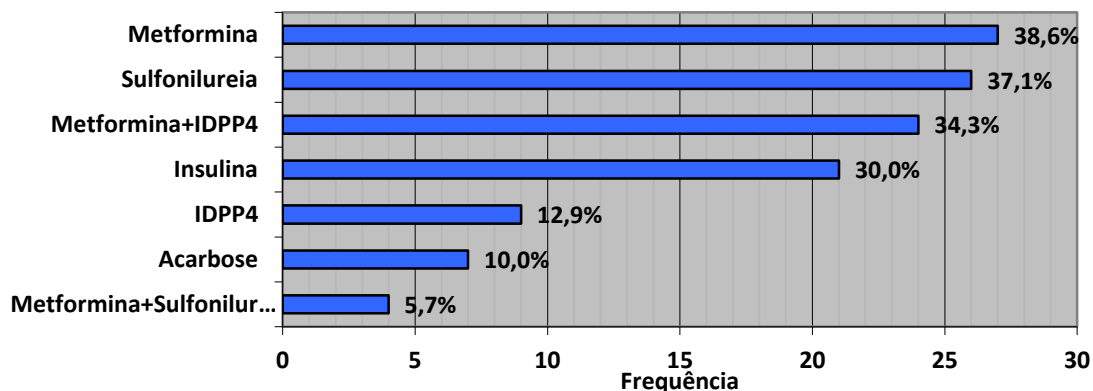


Gráfico 4.6 - Distribuição da utilização dos fármacos antidiabéticos na amostra. (IDPP4 = inibidor da dipeptidil peptidase 4)

4.6.2. Anti-hipertensores

Os anti-hipertensores eram administrados por 80,0% (n=56) da amostra. Entre as substâncias ativas mais usados (Gráfico 4.7), destacam-se os ARA com 41,4% (n=29) e os BCC com 35,6% (n=25). A grande maioria dos consumidores destes fármacos, 53,6% (n=30), usava apenas um fármaco no combate à pressão arterial elevada e 32,1% (n=18) administravam uma combinação de 2 fármacos (Tabela 4.25).

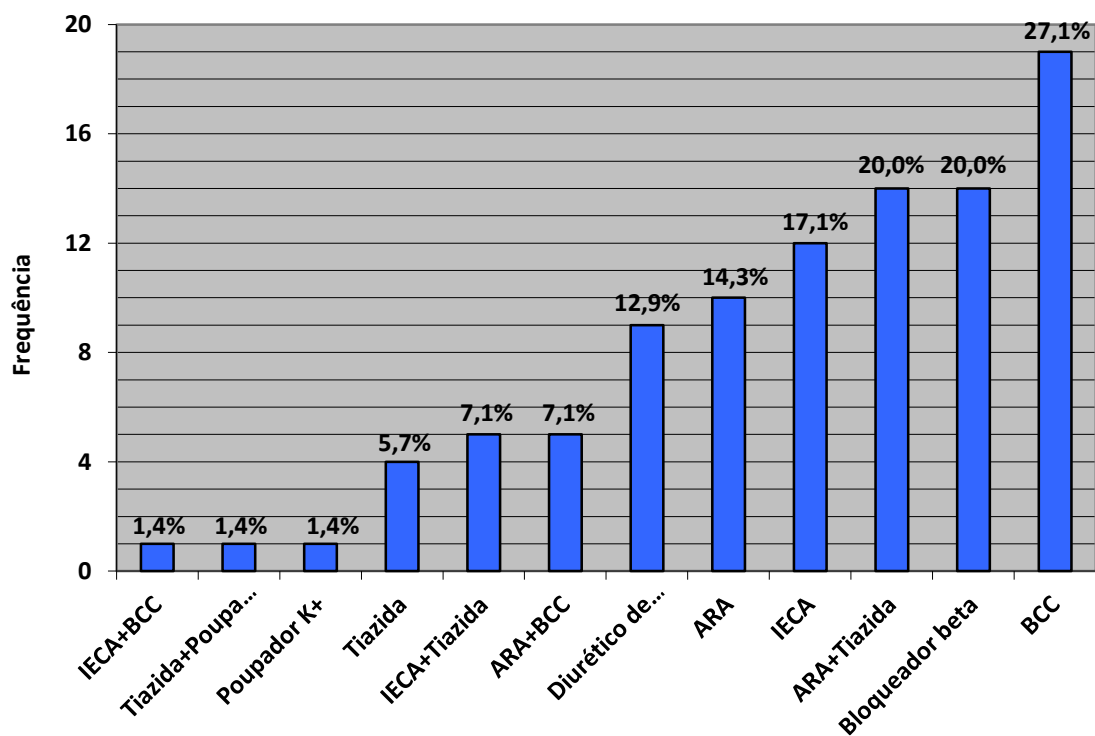


Gráfico 4.7 - Distribuição dos diferentes fármacos anti-hipertensores pela amostra. (ARA = antagonista dos recetores da angiotensina; BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; K+ = potássio)

4.6.3. Antidislipidémicos

Relativamente à utilização de agentes para o tratamento da dislipidemia, 52,9% (n=37) da amostra tomava estes agentes. As substâncias ativas de eleição foram as estatinas com, 50,0% (n=35) de uso entre todos os inquiridos (Gráfico 4.8). Dos que fazem uso destes fármacos, 91,9% (n=34) tomavam apenas 1 fármaco e os restantes 2 fármacos diferentes (Tabela 4.25).

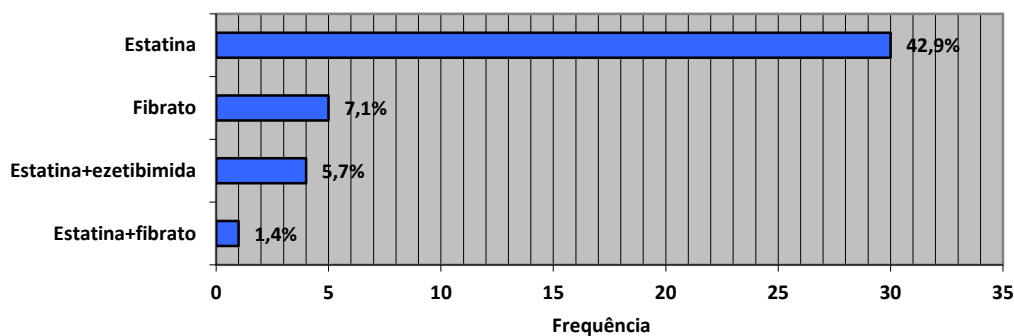


Gráfico 4.8 - Distribuição dos diferentes fármacos antidislipidémicos pela amostra.

4.6.4. Antiagregantes

No âmbito dos antiagregantes (Gráfico 4.9), 42,9% (n=30) administravam antiagregantes, sendo que a substância de eleição é o ácido acetilsalicílico, 32,9% (n=23). A percentagem de 90,0% (n=27) usava apenas 1 fármaco, enquanto os restantes inquiridos faziam uso da combinação de dois (Tabela 4.19).

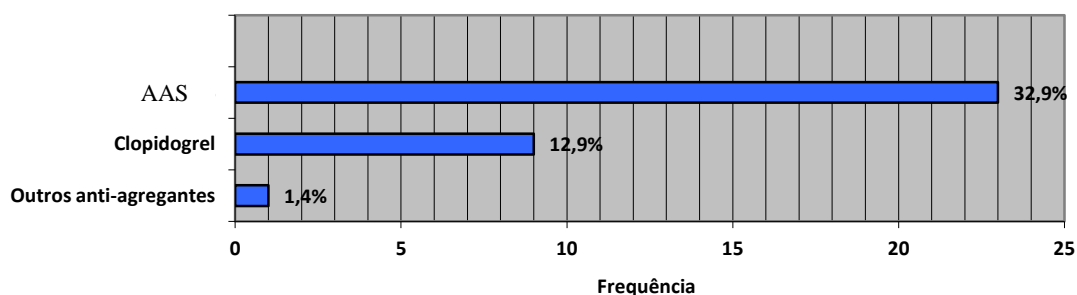


Gráfico 4.9 - Distribuição dos fármacos antiagregantes pela amostra total. (AAS = ácido acetilsalicílico)

Tabela 4.26 - Distribuição número de fármacos de cada classe pela amostra.

Nº fármacos por classe	Antidiabéticos		Antidislipidémicos		Anti-hipertensores		Antiagregantes	
	n _i	f _i	n _i	f _i	n _i	f _i	n _i	f _i
0	0	0,0%	33	47,1%	14	20,0%	40	57,1
1	30	42,9%	34	48,6%	30	42,9%	27	38,6
2	30	42,9%	3	4,3%	18	25,7%	3	4,3
3	9	12,9%	0	0,0%	4	5,7%	0	0,0%
4	1	1,4%	0	0,0%	3	4,3%	0	0,0%
5	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0	0,0%
TOTAL	70	100,0%	70	100,0%	70	100,0%	70	100,0%

Legenda: f_i = frequência relativa; n_i = frequência absoluta

4.6.5. Outros fármacos

Para terminar, fez-se um levantamento de todos os outros fármacos de uso crónico pelos inquiridos, agrupando-os por grupos (Tabela 4.26). Entre os fármacos mais usados estão os que atuam ao nível do sistema digestivo e as benzodiazepinas. A média de fármacos usados por pessoa foi de 6±3. Dos inquiridos, 17,1% (n=12) tomavam até 3 fármacos, 38,6% (n=27) tomavam de 4 a 6 fármacos, 30,0% (n=21) administravam 7 a 9 fármacos e 14,3% (n=10) tomavam 10 ou mais fármacos de forma crónica.

Tabela 4.27 - Distribuição dos grupos fármacos usados de forma crónica na amostra.

	n _i	f _i
Fármacos para o sistema GI	23	32,9%
Benzodiazepinas	16	22,9%
Vasodilatadores/antianginosos	9	12,9%
Antiparkinsonianos/Alzheimer	9	12,9%
Fármacos para a micção e próstata	8	11,4%
Antigotosos	8	11,4%
Antidepressivos	7	10,0%
Oftálmicos	7	10,0%
Antipsicóticos	6	8,6%
Fármacos para a tiróide	5	7,1%
Cardiotónicos	5	7,1%
Analgésico/anti-inflamatório	5	7,1%
Anti-histamínicos	4	5,7%
Antiarrítmicos	4	5,7%
Venotrópicos	4	5,7%
Antiasmáticos/broncodilatadores	4	5,7%
Corticosteróides	3	4,3%
Suplementos para visão	3	4,3%
Antianémicos	2	2,9%
Varfarina	1	1,4%
Fármacos para o metabolismo ósseo	1	1,4%
Barbitúricos	1	1,4%
Antivertiginosos	1	1,4%
Anticancerígenos	1	1,4%
Resinas para IR	1	1,4%
N	70	100,0%

Legenda: f_i= frequência relativa; GI= gastrointestinal; IR= insuficiência renal; n_i= frequência absoluta

5. Discussão

O estudo teve algumas limitações, essencialmente, quanto à seleção da amostra, já que foi realizada por conveniência, não tendo a representatividade da realidade populacional adequada. Acresce o facto de não haver muitos doentes para realizar os testes de *stiffness* arterial. Outra dificuldade encontrada passou pela adesão da população ao preenchimento do inquérito, o curto espaço de tempo em que o mesmo se realizou e a necessidade de análises clínicas relativamente recentes.

Relativamente à caracterização da amostra, a diferença entre géneros não foi significativa, sendo os homens mais representados, e o grupo etário com maior expressividade foi entre os 60 e os 79 anos. Tais dados são semelhantes às informações do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes em Portugal de 2013, onde se estima que a prevalência da DM diagnosticada seja de 8,4% nos homens e 6,2% nas mulheres, enquanto é no mesmo grupo etário que se encontram a maior parte dos diabéticos. (8) Do total dos diabéticos inquiridos, 51,4% (n=36) encontravam-se com excesso de peso e 34,3% (n=24) num estadio de obesidade, estando estes valores, mais uma vez de acordo com o Relatório acima referido, o qual frisa que cerca de 90% dos diabéticos tem um IMC igual ou superior a 25 kg/m². (8) Tais dados, sugerem que, por enquanto, ainda não existe uma real preocupação com o peso como forma de manter bem-estar físico, prevenção de DCV e manutenção adequada da DM.

Predominaram na amostra os diabéticos que nunca fumaram e os ex-fumadores, sendo os homens os mais representados entre os ex-fumadores ($\chi^2=14,452$; p=0,000). No estudo Braz *et al*, a distribuição dos hábitos tabágicos foi semelhante, onde 11,1% eram fumadores, 35,2% ex-fumadores e 53,7% nunca fumaram. (83) Também no estudo de Magalhães *et al* os valores foram semelhantes. (84) As prevalências entre fumadores e ex-fumadores são bastante diferentes da totalidade dos mesmos na população portuguesa, sendo a percentagem ligeiramente a favor dos fumadores. (53) Ainda assim, visto ser um grupo tão pequeno de fumadores é natural que a distribuição em função desta variável não coincida com a distribuição real da população. Por outro lado, pode haver um maior cuidado em deixar de fumar, visto haver uma percentagem significativa de ex-fumadores, mostrando que muitos sentiram a necessidade de deixar de fumar, quer por vontade própria, quer por imperativo de saúde.

Mais de metade dos inquiridos diziam praticar exercício físico, e dos que não praticavam exercício, mais de 50% eram obesos ($\chi^2=7,720$; $p=0,021$). Ainda assim, dos que praticavam exercício, a grande maioria tinha excesso de peso. A prevalência de prática de exercício obtida foi superior à encontrada noutros estudos, como no estudo realizado por Mendes *et al*, o qual chegou a um valor 40,59% de prática de exercício físico e, tal como neste caso, a marcha/caminhadas foi o tipo preferido. (85) Comparativamente à prática de exercício na população em geral em Portugal, o valor obtido neste estudo encontra-se bastante acima da prevalência nacional, estando próximo dos 10% nos adultos e idosos no ano de 2011, isto tendo em conta atividade de intensidade moderada e intensa. (86) Este valor acima dos relativos a estudos anteriores e a estatísticas nacionais, pode querer demonstrar uma maior preocupação do doente diabético com a manutenção da prática física. A nível de alimentação, mais de 80% tinham cuidado próprio ou seguiam um plano nutricional, sendo o género feminino aquele que mais seguia esse plano e o cumpria com mais frequência, ainda que sem significado estatístico. Este valor foi semelhante ao valor encontrado (78,1%) de diabéticos que tinha cuidado com a alimentação, num estudo levado a cabo por Videira. (87) O grupo com cuidado alimentar foi mais representativo a partir dos 80 anos ($\chi^2=24,797$; $p=0,000$). Estes dados evidenciam o facto do género feminino, especialmente nas faixas etárias envolvidas e na condição em que se encontram, ter bastante mais cuidado na sua alimentação do que os homens, que parecem ser mais descuidados a este nível.

Os resultados deste estudo sugerem que os hábitos de vida individuais tendem a relacionar-se, pelo que um individuo que fume tem mais probabilidade de não se alimentar devidamente e de não fazer exercício físico, influenciando negativamente o seu IMC. Apesar das associações não terem significado estatístico, a análise da distribuição de diabéticos consoante estas variáveis permite constatar esta tendência de influência entre hábitos.

A média de anos de diagnóstico de DM foi de $18,4\pm 11,2$ anos, sendo que quase 70% dos inquiridos tinha a doença há mais de 10 anos. Como seria de esperar, a duração da doença estava associada significativamente com a idade, aumentando à medida que a idade avançava ($\chi^2=12,799$; $p=0,002$). Isto corroborou os resultados do estudo Zoungas *et al*, os quais, também, encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a duração da diabetes e a idade estratificada de 5 em 5 anos ($p<0,0001$). (88) Os

diabéticos com 10 ou menos anos de doença, tinham bastante mais praticantes de exercício físico ($\chi^2=6,364$; $p=0,012$) e menor número de indivíduos que seguiam plano nutricional ($\chi^2=7,248$; $p=0,027$). Esta constatação de que os indivíduos com maior duração de DM serem os que menos praticavam exercício e os que mais seguem um plano alimentar, pode ser explicado pelo facto de a alimentação ser a forma mais acessível de controlar, principalmente, os níveis de glicemia, sendo a medida não farmacológica mais adotada nas idades mais avançadas. Por outro lado, a pouca mobilidade relativa à própria idade ou das patologias inerentes à mesma pode não favorecer a prática de exercício físico.

Era nos diabéticos com longa duração de DM que existiam maior número de diabéticos com complicações microvasculares ($\chi^2=10,213$; $p=0,001$), mais uma vez em concordância com Zoungas *et al*, o qual chegou a um resultado com significado estatístico ($p<0,0001$). Ainda assim, nesse mesmo estudo, verificou-se, tal como em estudos anteriores, que apesar destas complicações serem mais frequentes com uma duração mais longa de DM, era nos diabéticos com uma idade menos avançada e com idade reduzida aquando do seu diagnóstico, que existiam mais percentagem destas complicações. (88) As complicações microvasculares apresentavam-se em 41,4% ($n=29$) dos diabéticos, sendo as retinopatias as mais representadas. A prevalência deste tipo de complicações foi mais alta do que noutros estudos portugueses, assim como a prevalência de retinopatias. (84,89,90)

Mencionando o quadro clínico geral, 92,9% ($n=65$) padeciam de patologias que não a DM, estando a HTA, as patologias oftálmicas e a dislipidemia em destaque. Dos diabéticos, 27,1% ($n=19$) tinham apenas HTA, 10,0% ($n=7$) só apresentavam dislipidemia e 21,4% ($n=15$) sofriam de ambas. Estas prevalências foram diferentes das verificadas por Videira, as quais eram de 39,6% para a HTA, 7,4% para a dislipidemia e 38,1% para ambas. Ainda assim, nesse mesmo estudo verificou que 94% dos seus inquiridos tinham outras patologias, valor extremamente próximo do que foi verificado. (87) Enquanto no diagnóstico de HTA não se verificaram associações estatisticamente significativas, com a dislipidemia foi um pouco diferente. Foram os homens ($\chi^2=5,083$; $p=0,024$) e ou grupos dos fumadores ou ex-fumadores ($\chi^2=11,872$; $p=0,001$) que apresentaram maior número de diagnóstico de dislipidemia, o que contraria os resultados de Sandbaek *et al*, nos quais foram as mulheres diabéticas que tiveram maior prevalência de hipercolesterolemia ($p<0,001$). (91) A associação da dislipidemia com o

tabagismo é pertinente visto que o tabaco tende a aumentar os níveis de colesterol, o que contribui para o seu efeito aterogénico. (23,92)

No que respeita a complicações CV preexistentes, 28,6% (n=20) tinham ou já tinham sofrido um evento CV, sendo o mais frequente o EM, 11,4% (n=8). Tais prevalências mostraram-se superiores a outros estudos portugueses, sendo que, na maioria dos casos, é o AVC que se destaca entre todos os eventos CV. (84,90) Existiam indivíduos com 1, 2, 3 ou 4 patologias CV diferentes, porém eram os diabéticos com uma DCV que predominavam. Ainda que sem significado estatístico, foram as mulheres, os diabéticos mais idosos, os fumadores e os diabéticos há mais de 10 anos, que apresentaram mais frequentemente estas patologias. Com significado estatístico, constatou-se que nos diabéticos que não praticavam exercício ($\chi^2=4,667$; $p=0,031$) e que não tinham cuidado alimentar ($\chi^2=4,667$; $p=0,031$), era onde existiam mais diabéticos com DCV. Relativamente à associação do género com a prevalência de DCV, no estudo de Cortez-Dias *et al*, foram as mulheres que apresentaram com mais frequência doença coronária ($p<0,0001$), facto que apoia a ideia de que as mulheres têm um RCV três vezes mais elevado que as mulheres sem DM, enquanto nos homens o risco apenas duplica. (43,93) No estudo realizado por Vlajinac *et al*, os fumadores foram associados a maior frequência de doença coronária, ainda que sem significado estatístico. (94) Por fim, a associação da idade e a duração da DM com eventos CV foi averiguada, também, por Zoungas *et al*, e, ainda que não houvesse associação estatisticamente significativa com a prevalência de DCV, constatou-se que não existia grande diferença com o avançar da idade e duração da diabetes. Por outro lado, nesse mesmo estudo, verificou-se no caso específico de EM e AVC que as associações foram estatisticamente significativas, o que não ocorreu nesta investigação, dado o número pouco representativo de diabéticos com estes eventos CV. (88)

De toda a amostra, 11,4% (n=8) tinham, já, sofrido intervenção de cariz CV e 7,1% (n=5) utilizavam dispositivos médicos CV, sendo estes valores um pouco inferiores aos apresentados por Ramalho *et al*. (89) Constatou-se, ainda, que 47,1% (n=33) tinha história familiar de DCV.

Falando no perfil glicémico, 71,5% (n=50) apresentavam valores de glicemia em jejum acima da referência e 61,4% (n=43) tinham uma HbA_{1C} superior a 7,0%, estando estas percentagens muito próximas de estudos anteriores. (83,93) Estes dados levam a crer que a maioria dos doentes não tem um bom controlo da glicemia, o que pode ser

devido a inúmeros fatores como os autocuidados, a farmacoterapia, os hábitos alimentares e/ou a prática de exercício, que, no caso destes dois últimos itens podiam ser melhorados, como já se verificou acima. Nos diabéticos há mais de 10 anos ($\chi^2=5,701$; $p=0,017$), que não praticavam exercício ($\chi^2=5,788$; $p=0,016$), que eram obesos ($\chi^2=6,518$; $p=0,038$) e que tinham complicações microvasculares ($\chi^2=6,682$; $p=0,010$), existia maior percentagem de indivíduos com HbA_{1C} acima do valor recomendado. No estudo de Eeg-Olofsson *et al* foi verificada uma mesma associação entre o IMC e a HbA_{1C}, a qual aumentou com o aumento do IMC. (95) Já Zoungas *et al* descobriram uma associação entre a duração de DM e a HbA_{1C} ($p<0,0001$), e a glicemia em jejum ($p<0,0001$), ainda que neste estudo a última referida não se tenha verificado. (88) O estudo de Santiago *et al*, pelo contrário, não chegou a associações com significado estatístico, mas salientou que os parâmetros cardiometabólicos eram, no geral, mais elevados nos diabéticos com complicações. (90) Os diabéticos que seguiam um plano, demonstraram maior representação de valores dentro da referência, ainda que sem significado estatístico. Os diabéticos com níveis acima do recomendado de glicemia em jejum ($\chi^2=4,732$; $p=0,030$) e HbA_{1C} ($\chi^2=9,647$; $p=0,002$), apresentavam DCV em maior número. Este facto não se verificou nos estudos realizados por Cortez-Dias *et al* e Gimeno Orna *et al*. (93,96) Estas constatações reafirmam o facto de que a glicemia em jejum e a HbA_{1C} estão intimamente ligadas à ocorrência de complicações micro e macrovasculares, ou seja, quanto pior o controlo glicémico, maior é a possibilidade da ocorrência deste tipo de complicações.

A nível do perfil lipídico, 60,0% ($n=60,0\%$) tinham os valores de colesterol total dentro do recomendado, 62,9% ($n=44$) apresentavam os níveis de TG dentro da referência e 55,7% ($n=39$) tinham os valores de LDL acima do recomendado. O HDL estava abaixo do recomendado em maior número nos homens e, nas mulheres, os níveis dentro do recomendado foram mais frequentes. Estas prevalências mostraram-se semelhantes com os valores encontrados por Braz *et al*, com exceção dos níveis de TG, com uma prevalência próxima de 30%. (83) Comparando com Ramalho *et al*, a percentagem de níveis de TG recomendáveis foi semelhante, mas neste caso as percentagens de valores de HDL abaixo do recomendando foram mais altas. (89) Não se verificaram quaisquer associações estatisticamente significativas com outros fatores de risco. Mesmo assim, frisa-se que os diabéticos sem cuidado alimentar tinham maior

percentagem de indivíduos com os TG elevados, e que à medida que aumentava o IMC, maior era a percentagem de níveis de LDL elevado.

Na pressão arterial, 58,6% (n=41) apresentaram valores de pressão sistólica dentro do recomendado e 85,7% (n=60) tinham a pressão diastólica normal. Estes valores foram um pouco diferentes dos obtidos por Ramalho *et al*, tendo 16,9% diabéticos com valores abaixo dos 130/80 mmHg. É necessário, contudo, ter em conta que neste caso o limite era definido por 140/90 mmHg. (89) Eram os diabéticos que não tinham cuidado com a alimentação que mais tinham a pressão sistólica elevada ($\chi^2=6,653$; $p=0,036$), e o mesmo aconteceu com os diabéticos com HbA_{1C} elevada ($\chi^2=4,353$; $p=0,037$), o que pode estar relacionado com os erros alimentares. Quem não tem cuidado com o come tende a ingerir maiores quantidades de sal e açúcares, o que pode ser uma explicação plausível para estas duas associações. Nos que não praticavam exercício físico e naqueles que tinham um diagnóstico de DM há 10 ou menos anos, foi onde se verificou maior representação destes valores elevados, sendo que estas associações não foram estatisticamente significativas. Pelo contrário, Zoungas *et al* encontraram uma associação entre a duração DM com a pressão sistólica, a qual aumentava com a maior duração da doença ($p=0,0005$). (88)

Depois de avaliar o RCV de cada individuo com o *UKPDS Risk Engine*, conclui-se que 44,0% tinham risco muito alto para DAC, 36,0% apresentavam risco muito alto para DAC fatal e 46,0% obtiveram risco muito alto para AVC. No que respeita a AVC fatal (5,01±4,24%), só existiam diabéticos em risco baixo. Relativamente a estudos nacionais, não se conhecem investigações que tenham calculado o RCV, nomeadamente com o *UKPDS Risk Engine*. Vários estudos europeus apresentam valores inferiores aos obtidos neste estudo. Por exemplo, um estudo de 2008 levado a cabo por Sandbaek *et al* em doentes ingleses, dinamarqueses e holandeses avaliou o risco geral para DAC em 16%. (91) Outro estudo com ingleses em 2009, estimou o RCV em 33%, e um estudo para relacionar a autofluorescência da pele com o risco calculado pelo *UKPDS Risk Engine*, calculou o RCV como 27,4%. (97,98) Verifica-se que no geral, os valores obtidos neste estudo são superiores aos demonstrados por outros anteriores, ainda que não sejam portugueses.

Não houve associações estatisticamente significativas dos riscos com o género, idade, IMC e duração de DM, mas com o avançar da idade, com o aumento da duração da DM e nos homens verificava-se um aumento dos 4 RCV avaliados. Sanbaek *et al*

verificaram que era nos homens ($p < 0,001$) e nos mais velhos ($p < 0,001$) que existia uma maior percentagem de alto risco. (91) Zoungas *et al*, ainda que não tenha usado o *UKPDS Risk Engine*, encontrou uma associação do risco de complicações macrovascular com a idade e duração da DM ($p < 0,0001$). Por fim, Gomes *et al* encontrou associações estatisticamente significativas entre o RCV e a duração da DM ($p < 0,001$), género ($p < 0,001$) e IMC ($p < 0,001$), sendo nos homens e nos obesos onde existiam mais diabéticos em alto risco. (99)

Dentro dos que não praticavam exercício físico houve maior representação de risco alto e muito alto para DAC ($\chi^2=4,709$; $p=0,043$), DAC fatal e AVC. Não se encontrou uma associação estatisticamente significativa entre os riscos e os hábitos alimentares, porém era nos que seguiam um plano nutricional que havia maior percentagem de alto ou muito alto risco. Nos diabéticos com história familiar destas doenças, entre 78 a 90% tinham risco alto ou muito alto de DAC ($\chi^2=8,930$; $p=0,003$), DAC fatal e AVC. Associações semelhantes foram verificadas por Yokoyama *et al*, sendo que a história familiar de DAC se relaciona com DAC ($p < 0,0001$) e a história familiar de AVC se associa ao AVC ($p < 0,001$). (100) Das associações dos RCV com os parâmetros cardiometabólicos, apenas foi estatisticamente significativa a relação de DAC ($\chi^2=4,667$; $p=0,031$) com a HbA_{1C}, sendo que os diabéticos com níveis elevados deste parâmetro apresentavam maior percentagem de indivíduos com alto e muito alto risco para estes 2 desfechos. Pelo contrário, Oliveria *et al* e Gomes *et al*, não encontraram associações estatisticamente significativas entre a HbA_{1C} e os riscos acedidos nesses estudos. (99,101)

Estes resultados em conjunto com outros semelhantes de outros autores, demonstram que as variáveis avaliadas como fatores de risco tiveram associações estatisticamente significativas com os vários riscos avaliados. Assim, estas devem ser vistas quer pelos profissionais de saúde quer pelos doentes como pontos-chave na prevenção de DCV. No entanto, parece que nos doentes esta ideia tende a não ser percebida ou a não ser tida em conta no seu dia-a-dia.

No que se refere aos parâmetros de *stiffness* arterial avaliados, os resultados foram escassos devido ao baixo número de participantes que foram encaminhados para estes testes, não sendo possível verificar a significância estatística. No entanto algumas comparações entre valores obtidos vão de encontro a estudos prévios efetuados.

Relativamente ao índice β medido na artéria femoral, este apresenta uma média de 16,86%. Este valor foi mais baixo que em outros estudos, como o Emoto *et al*, o qual obteve uma média de 35,7% para diabéticos tipo 2. (102) Verificou-se que os ex-fumadores apresentaram valores mais elevados que os que nunca fumaram, evidenciando uma possível relação com o tabagismo. Um estudo de Mack *et al* avaliou este índice na carótida e verificou um aumento quando existiam mais focos de exposição a fumo do tabaco, ainda que esta associação não fosse significativa. (103) Curiosamente, quem tinha diagnóstico de HTA teve valores mais baixos do os que não tinham, mas nos casos de pressão sistólica mais elevada, este índice obteve uma média mais elevada. No estudo de Liao *et al*, constatou-se que existia uma associação significativa ($p=0,001$) entre a HTA e o índice β da carótida, sendo que o valor deste parâmetro era mais elevado nos hipertensos. (104)

O *augmentation pressure* teve uma média de 13,14 mmHg, estando o valor de acordo com outros estudos, cujos valores se encontram entre os 10 e os 16 mmHg, ainda que digam respeito a medições na artéria radial. (105–107) Os diabéticos com 10 anos ou menos de duração do diagnóstico tinham valores de *augmentation pressure* muito inferiores àqueles com um diagnóstico há mais de 10 anos, dados que são apoiados por Fukui *et al*, que encontraram uma associação entre este parâmetro e a duração da DM ($p=0,0012$). (105) No geral, indivíduos sem nefropatias e com DCV apresentaram valores deste parâmetro mais elevados. Fukui *et al*, também, verificaram que os indivíduos com patologia CV tinham valores mais altos de *augmentation pressure* ($p=0,031$) e que não existia diferença entre diabéticos com e sem complicações microvasculares. (105) Para valores de pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg, os valores deste parâmetro tiveram uma média mais baixa, o que foi evidenciado, mais uma vez, por Fukui *et al*, descobrindo uma correlação com a pressão sistólica ($p<0,0001$). (105)

O *augmentation index* obteve uma média de 23,14%, valores entre outros apresentados anteriormente, entre 18 a 27% para a artéria radial. (107–109) Aqueles diabéticos que apresentam curta duração do diagnóstico tiveram valores de *augmentation index* inferiores, no entanto, Brooks *et al* não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis. (106) No que respeita ao risco de desenvolver DAC e AVC fatal ou não, as médias de valores de *augmentation index*

foram mais elevados para risco superior a 30%. Também Nurnberger *et al* verificaram que este parâmetro era mais elevado para RCV mais altos. (110)

Ainda que estes resultados no âmbito da rigidez arterial não tenham sido conclusivos, parecem estar de acordo com muitas associações já estudadas, nomeadamente a relação com a DM, a HTA e as DCV. No entanto, não foram encontrados valores de referência na bibliografia que definissem valores normais/habituais para estes parâmetros. Estudos mais aprofundados e mais específicos podem ser desenvolvidos com vista a definir valores de referência, os quais podem ser usados como balizas para a determinação de risco para diversas patologias.

Relativamente ao perfil farmacoterapêutico, todos os inquiridos faziam uso de, pelo menos, 1 fármaco antidiabético, sendo a substância ativa mais usada a metformina, com 78,6% (n=55). Seguem os inibidores da DPP-4 em segundo lugar e as sulfonilureias em terceiro. Ao contrapor estes dados com os dados fornecidos por Braz *et al*, a metformina é, também aqui, a substância mais administrada, porém, as sulfonilureias assumiam a segunda posição. (83) O que se sucedeu no estudo de Braz *et al* está de acordo com os números do Observatório Nacional da Diabetes, que apresenta os inibidores da DPP-4 como as substâncias mais usadas depois das sulfonilureias, tendo em conta o número de embalagens vendidas. (8) Estes dados provam o uso da metformina como fármaco de excelência e de primeira linha do tratamento da DM2 e a emergência dos inibidores da DPP-4 devido à sua segurança, que, por enquanto, parece não ser abalada. (60,75) Neste estudo não houve ninguém que usasse glitazonas ou análogos GLP-1 e 30,0% (n=21) utilizavam insulina, apresentando esta uma valor bem mais elevado que as percentagens abaixo de 10% de uso noutros estudos.(83,89) Este uso elevado de insulina pode querer dizer que muitos dos inquiridos têm dificuldade em controlar a glicemia com antidiabéticos orais, ou pode ter a ver com o facto de muitos terem uma duração de DM de longa duração, o que pode levar a uma falência pancreática maior e, portanto, uma maior necessidade de insulina para o controlo da glicémia. Dos 70 diabéticos, 42,9% (n=30) usavam apenas um antidiabético, valor mais baixo que os 66,7% em Braz *et al*. (83)

Os anti-hipertensores eram administrados por 80,0% (n=56) da amostra, destacando-se os ARA com 41,4% (n=29) e os BCC com 35,6% (n=25), o que não vai ao encontro das diretrizes, que indicam os IECA como primeira linha na HTA na diabetes. (11) A prevalência de consumo destes fármacos é muito semelhante com os 75,5% observados

por Ramalho *et al*, (89) mas encontra-se acima da aferida por Pires. Neste último estudo, os fármacos mais usados foram os IECA e os diuréticos tiazídicos, o que não correspondeu ao observado. (111) A grande maioria dos consumidores destes fármacos, 53,6% (n=30), usava apenas um fármaco no combate à pressão arterial elevada, e 32,1% (n=18) administravam uma combinação de 2 fármacos. Mais uma vez estes resultados não se mostraram semelhantes aos de Pires, sendo que neste caso, 16,3% faziam monoterapia e 51% administravam uma combinação de 2 fármacos. (111) No que respeita aos antidiabéticos, 52,9% (n=37) da amostra tomava estes agentes, valor mais baixo que o verificado por Ramalho *et al* (89) e mais alto do que o constatado por Pires. (111) As substâncias ativas de eleição, sem margem de dúvida, foram as estatinas, tal como no estudo de Pires e de acordo com as diretrizes nacionais. (47,111) Dos que fazem uso destes fármacos, 91,9% (n=34) tomavam apenas 1 fármaco e os restantes 2 fármacos diferentes. (47) No âmbito dos antiagregantes, 42,9% (n=30) administravam antiagregantes, sendo que a substância de eleição é o ácido acetilsalicílico, 32,9% (n=23). Também Ramalho *et al* verificou que no seu estudo a prevalência de uso destes fármacos era de 37,1%, um valor próximo do obtido neste estudo. (89) Entre os fármacos mais usados, sem incluir os já mencionados, estão os que atuam ao nível do sistema digestivo e as benzodiazepinas, sendo a média de fármacos usados por pessoa foi de 6 ± 3 .

6. Conclusão

Como objetivos principais deste estudo pretendeu-se avaliar as complicações macrovasculares em diabéticos tipo 2 a partir da análise aos indivíduos com este tipo de patologia preexistente e da avaliação do RCV da amostra, de forma a perceber como se encontra este risco de uma maneira geral. Outro dos objetivos era o acesso dos valores dos parâmetros de *stiffness* arterial e compreender a sua relação ao RCV calculado e aos outros fatores de risco. A par destes, os objetivos secundários focavam-se na descrição, análise e possível relação dos vários fatores de risco para DCV, entre eles os hábitos de vida, a existência de complicações microvasculares e de outras patologias, a história familiar de DCV, o controlo glicémico, o perfil lipídico e a pressão arterial.

Por fim, considerou-se caracterizar a amostra do ponto de vista farmacoterapêutico, descrevendo os vários tipos de fármacos usados pela população, especialmente os antidiabéticos, antilipidémicos, anti-hipertensores e antiagregantes, visto serem aqueles que mais diretamente se relacionam com a prevenção e tratamento de DCV.

Após a realização deste trabalho podemos concluir que:

- 1- No que respeita ao IMC, 85,7% (n=60) apresentavam um IMC igual ou superior a 25 kg/m². Apenas uma pequena percentagem dizia respeito a fumadores, sendo 34,3% (n=24) ex-fumadores e 61,4% (n=43) nunca tinham fumado. De uma forma geral, 60,0% (n=42) praticavam algum exercício físico, e 84,3% (n=59) tinham cuidado com a alimentação.
- 2- Constatou-se que 92,9% (n=65) apresentavam outras patologias, sendo a HTA a mais frequente, com 48,6% (n=34). As dislipidemias apresentavam-se em 31,4% (n=22) dos inquiridos. Do total da amostra, 41,4% (n=29) apresentavam complicações microvasculares derivadas da diabetes, sendo as retinopatias as mais frequentes. Outros 28,6% (n=20) apresentavam ou já tinham sofrido um evento CV, destacando-se o EM, com 11,4% (n=8).
- 3- Uma percentagem de 11,4% (n=8) do total dos inquiridos já tinha sofrido uma intervenção devido a DCV. No que toca a dispositivos médicos por DCV, 7,1% (n=5) faziam um uso destes dispositivos, e 47,1% (n=33) tinham história familiar de DCV.
- 4- Relativamente ao perfil glicémico, 71,5% (n=50) e 61,4% (n=43) apresentavam valores acima da referência de glicemia em jejum e HbA_{1C}, respetivamente. O perfil

lipídico e pressão arterial obtiveram valores dentro do recomendado na maioria dos casos, com exceção dos níveis de LDL e HDL nos homens.

- 5- Dos 50 diabéticos sem DCV preexistentes, 70,0% (n=35) apresentavam risco alto ou muito alto para DAC, sendo que com o mesmo grau de risco existiam 62,0% (n=31) e 56,0% (n=28) para o risco de DAC fatal e AVC. Todos apresentaram baixo risco para AVC fatal. Encontraram-se associações estatisticamente significativas entre alguns destes riscos e a idade, a prática física, a duração da DM, a história familiar de DCV e a HbA_{1C}.
- 6- No caso dos parâmetros de rigidez arterial, não foi possível avaliar a significância estatística, devido ao baixo número de inquiridos para estes testes. Ainda assim, verificaram-se algumas diferenças suportadas anteriormente por outros autores.
- 7- Todos os inquiridos utilizavam antidiabéticos, 80,0% (n=56) utilizavam de anti-hipertensores, 52,9% (n=37) utilizavam antilipidémicos e 42,9% (n=30) tomavam antiagregantes plaquetários. Dentro de cada tipo, as substâncias ativas mais usadas foram a metformina, os ARA, as estatinas e o ácido acetilsalicílico.

Pode-se dizer que os objetivos principais foram, parcialmente, atingidos, tais como os secundários, já que apenas para a resistência arterial não se chegaram a factos significativos e representativos.

É de frisar que há muito a fazer no que toca à prevenção de DCV em diabéticos, pois o RCV em níveis elevados continua a abranger grande parte dos indivíduos. É nos estilos de vida que se deve efetuar um combate mais intenso contra os fatores de risco modificáveis, de forma a diminuir o IMC e a manter os parâmetros cardiometabólicos nos valores recomendáveis na população diabética. Quando estes doentes se aperceberem verdadeiramente do impacto destes fatores na sua saúde, bem-estar e, claro, RCV, vão, certamente, evitá-los e, assim, diminuir este risco. Parte deles a iniciativa de mudar a sua vida, sempre com o acompanhamento e aconselhamento dos profissionais de saúde desde o médico ao farmacêutico. Este último desempenha um papel muito importante, pois normalmente é o último profissional de saúde que contacta com o doente, e muitas vezes, o mais acessível. Assim, o aconselhamento, acompanhamento e a educação terapêutica dos doentes diabéticos, deverá ser um ponto fulcral no desempenho farmacêutico, contribuindo para o controlo da patologia e, conseqüentemente, na diminuição do RCV.

6. Referências Bibliográficas

1. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Em linha]. Sociedade. 2012 [acedido em 2014 Mar 16]. Disponível na internet: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th Editio. Federation ID, editor. 2013.
3. WHO. WHO | About diabetes [Em linha]. WHO. World Health Organization; 1999 [acedido em 2014 Mar 23]. Disponível na internet: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/
4. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Manual of Medicine. 17th Editi. Medical MGH, editor. Lisbon; 2009. p. 942–7.
5. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin. Diabete. 2011 Aug 5;29(3):116–22.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14–80.
7. Ferreira LT, Saviolli IH, Abreu LC De. Diabetes melito : hiperglicemia crônica e suas complicações. Arq. Bras. Ciências da Saúde. 2010;36:182–8.
8. Correia G, Manuel J, Almeida F De, et al. Diabetes: Factos e números 2013 - Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal. Sociedade . Lisboa: Letra Solúvel; 2013.
9. Raposo JF. Detecção de diabetes no doente coronário. Que orientações para diagnosticar? Rev. Port. Cardiol. 2014;32:5–8.
10. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. Phys. Ther. 2008 Nov;88(11):1322–35.
11. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. Cardiovasc. Diabetol. 2013 Jan;12(1):156.
12. International Diabetes Federation. Sleep apnoea and type 2 diabetes [Em linha]. 2014 [acedido em 2014 Aug 3]. Disponível na internet: <http://www.idf.org/sleep-apnoea-and-type-2-diabetes>
13. Touma C, Pannain S. Does lack of sleep cause diabetes? Cleve. Clin. J. Med. 2011 Aug 1;78(8):549–58.
14. Desouza C V, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care. 2010 Jun 1;33(6):1389–94.
15. Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much of a good thing? Diabetes. Obes. Metab.. 2011 Dec;13(12):1073–87.
16. Nery M. Diabetes na prática clínica - e-book [Em linha]. Sociedade . 2011 [acedido em 2014 Jan 29]. Disponível na internet: <http://2013.diabetes.org.br/ebooks/index.php?mod=2&cap=7>
17. DeFronzo RA, Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. Am. J. Med. 2010;123(3):S3–S11.

18. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jul 1;25(7):1129–34.
19. Norhammar A, Tenerz A, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2140–4.
20. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):261–71.
21. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med. American Medical Association*; 2009 Mar 9;169(5):438–46.
22. ESC. Recomendações de bolso da ESC: Diabetes - Recomendações relativas a diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares. *Cardiologia SP de*, editor. Lisboa; 2013.
23. Silva MG da. Mapa Terapêutico 2012. 1º Edição. Visual G de S-E e CA, editor. Estoril: Manuel José Guedes da Silva, Lda; 2012. p. 86–110.
24. WHO. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 1º Edition. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. Geneva; 2011.
25. Berkow R, Beers M, Fletcher A. Enciclopédia médica: Doenças cardiovasculares. Dohme MS&, editor. New Jersey; p. 46–53.
26. Susana T, Martins S. Miocardiopatia diabética: mecanismos, diagnóstico e terapêutica. *Fatores de Risco*. 35–9.
27. Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013 Apr;1281:36–50.
28. Davidson MH, Wang CCL, Reusch JEB. Diabetes and Cardiovascular Disease: Changing the Focus from Glycemic Control to Improving Long-Term Survival. *Am. J. Cardiol.* 2012;110(9):58B–68B.
29. Protocolo - diagnóstico e acompanhamento da doença coronária em doentes diabéticos [Em linha]. [acedido em 2014 Mar 16]. Disponível na internet: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/-doenas-cardiovasculares-dcv-na-diabetes-mainmenu-156/protocolo-mainmenu-194>
30. Sobel BE, Boyle PJ. Diabetes Mellitus and Macrovascular Disease: Mechanisms and Mediators. *Am. J. Med.*. 2007;120(9):S12–S17.
31. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:115–26.
32. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 10th ed. Guanabara E, editor. Rio de Janeiro; 2004. p. 210–2.
33. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia*. 6th ed. Companies M-H, editor. 2003. p. 725 – 727.
34. Purushothaman K-R, Purushothaman M, Muntner P, et al. Inflammation, neovascularization and intra-plaque hemorrhage are associated with increased reparative collagen content: implication for plaque progression in diabetic atherosclerosis. *Vasc. Med.* 2011 Apr 1;16(2):103–8.
35. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am. Heart J.* 2004 May ;147(5):803–7.

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

36. Barbosa JHP, Oliveira SL de, Seara LT e. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev. Nutr.. Revista de Nutrição*; 2009 Feb;22(1):113–24.
37. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008 Mar 25;117(12):1610–9.
38. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2010 Oct;7(4):260–73.
39. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. *Eur. Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035–87.
40. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011 May 1;34 Suppl 2:S132–7.
41. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434–41.
42. Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1283–90.
43. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease. *JAMA. American Medical Association*; 1979 May 11;241(19):2035.
44. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational Alchieve study. *Diabetol. Metab. Syndr.*. 2013 Jan;5(1):57.
45. Epic-norfolk N, Khaw K, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, et al. Glycated haemoglobin , diabetes , and mortality in men in. *BMJ*. 2001;322:1–6.
46. Davidson MH, Plutzky J, Golden SH. Emerging Therapeutic Approaches for the Management of Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications. *Am. J. Cardiol*. 2011;108(3):59B–67B.
47. DGS. Norma da Direção-Geral de Saúde N° 019/2011. 019/2011 Portugal; 2013 p. 1–10.
48. Services H. The Relationship Between Glucose and Incident Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233–40.
49. Triplitt C, Alvarez CA. Best Practices for Lowering the Risk of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Spectr.*. 2008 Jul 1;21(3):177–89.
50. Macedo ME de, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. *Rev. Port. Cardiol*. 2007 Jun 1;26(1):21–39.
51. Perdigão C, Duarte JS, Santos A. Prevalência e caracterização da Hipercolesterolemia em Portugal . Estudo HIPÓCRATES. *Rev. Factores risco*. 2010;17:12–9.
52. Perdigão C. A redução do colesterol no doente diabético. *Rev. Factores Risco*. 2012 Apr;26:24–7.
53. Nunes E, Narigão M. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. Lisboa; 2013.

54. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. Eur. Heart J. 2012 Jul;33(13):1635–701.
55. Lopes-Virella MF, Carter RE, Gilbert GE, et al. Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. Diabetes Care. 2008 Oct 1;31(10):2006–12.
56. WHO. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 1^o Edition. WHO, editor. Geneva; 2007.
57. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 1999 Sep 7;100(10):1134–46.
58. Nandish S, Wyatt J, Bailon O, et al. Implementing cardiovascular risk reduction in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus. Am. J. Cardiol.. 2011 Aug 2;108(3 Suppl):42B–51B.
59. Triches C, Schaan BD, Gross JL, et al. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. ABE&M; 2009 Aug;53(6):698–708.
60. Duarte R, Nunes JS, Dores J, , et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. Rev. Port. Diabetes. 2013;8(1):30–41.
61. Lagani V, Koumakis L, Chiarugi F, et al. A systematic review of predictive risk models for diabetes complications based on large scale clinical studies. J. Diabetes Complications. 2013;27(4):407–13.
62. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2006 Nov;87(5):609–14.
63. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, et al. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. Vasc. Health Risk Manag.. 2009 Jan;5:833–41.
64. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.. 2005 May 1;25(5):932–43.
65. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. JRSM Cardiovasc. Dis.. SAGE Publications; 2012 Jan 1;1(4):11.
66. Mackenzie IS. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. QJM. 2002 Feb 1;95(2):67–74.
67. Tomlinson L. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. Lippincott Williams & Wilkins. 2012;21.
68. Huck CJ, Bronas UG, Williamson EB, et al. Noninvasive measurements of arterial stiffness: repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. Vasc. Health Risk Manag. 2007 Jan;3(3):343–9.
69. Davidson MH. Cardiovascular Risk Factors in a Patient with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: Therapeutic Approaches to Improve Outcomes: Perspectives of a Preventive Cardiologist. Am. J. Cardiol. 2012;110(9):43B–49B.
70. Serra F, Duarte S, Interesse C De. Segurança dos Anti-diabéticos Orais : Questões do Coração . Rev. Factores risco. 2012 Jan;25:14–21.

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

71. Singh A, Donnino R, Weintraub H, Schwartzbard A. Effect of Strict Glycemic Control in Patients With Diabetes Mellitus on Frequency of Macrovascular Events. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(7):1033–8.
72. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013 May 1;36(5):1304–11.
73. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. *Diabetes Care.* 2004 Jul 1;27(7):1647–53.
74. Caramona M, Esteves A, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário Terapêutico.* INFARMED, Saúde M da, editors. 2013. p. 292–308.
75. Direção Geral de Saúde. Norma da DGS N° 001/2011 - Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina. Portugal; 2011 p. 1–13.
76. Squibb B, Bailey C. Estudo com dapagliflozina demonstrou controle glicêmico e redução de peso em pacientes com diabetes tipo 2 que não obtiveram um controle adequado com metformina. 2009 p. 5–8.
77. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad. Med.* 2013 May;125(3):181–9.
78. Dziuba J, Alperin P, Racketta J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes. Obes. Metab.* 2014 Jul;16(7):628–35.
79. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
80. Infarmed. Aliscireno - novas contra-indicações e advertências em terapêutica concomitante com IECA e ARA [Em linha]. 2012. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2012/Aliscireno%20novas%20contra%20indica%20es%20e%20advert%20ncias%20em%20terap%20utica%20concomitante%20com%20IECA%20e%20ARA
81. Sérgio A, Correia F, Breda J, Medina J. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Direção-Geral de Saúde, editor. Lisboa: Europress; 2005. p. 10–2.
82. Heart Foundation. Heart facts [Em linha]. [acesso em 2014 Sep 25]. Disponível na internet: <http://www.heartfoundation.org.au/your-heart/how-it-works/Pages/Heart-facts.aspx>
83. Braz C, Palma D, Pinto R, et al. Identificação de factores de risco cardiovascular na população diabética de um posto de colheitas de um laboratório de análises clínicas Identification of cardiovascular risk factors in a diabetic population of patients at a. *Rev. Lusófona Ciências e Tecnol. da Saúde.* 2008;(5):206–14.
84. Magalhães MJ, Peixoto V. Qualidade do controlo da Diabetes Mellitus tipo 2 numa amostra de utentes do Centro de Saúde de Braga. *Rev. Port. Clínica Geral.* 2006;22:571–82.
85. Mendes R, Dias E, Gama A, Castelo-branco M. Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo 2 – estudo piloto em Portugal. *Rev. Port. Endocrinologia, Diabetes e Metab.* 2014;8(1):9–15.

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

86. Observatório Nacional da Actividade Física. Livro verde da actividade física. Instituto do Desporto de Portugal, editor. Lisboa; 2011.
87. Videira JMF. Diabetes Mellitus, complicações e o nível socioeconómico e cultural. Universidade de Coimbra; 2011.
88. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014 Sep 17;
89. Ramalho L, Paixão E, Falcão JM. Estudo da prevalência da diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. *Rev. Port. Clínica*. 2008;24:679–92.
90. Santiago L, Constatino L, Botas P, et al. Complicações da diabetes mellitus tipo 2: um estudo de casos e controlos no ambulatório de medicina geral e familiar no centro de Portugal. *Rev. Port. Clínica Geral*. Coimbra; 2012;7:165–70.
91. Sandbaek a, Griffin SJ, Rutten G, et al. Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1127–34.
92. Valkonen M, Kuusi T. Passive Smoking Induces Atherogenic Changes in Low-Density Lipoprotein. *Circulation*. 1998 May 26;97(20):2012–6.
93. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, et al. Prevalência , tratamento e controlo da diabetes mellitus e dos factores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev. Port. Cardiol*. 2010;29(04):509–37.
94. Ilic M, Marinkovic J. Cardiovascular risk factors and prevalence of coronary heart disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Eur. J. Epidemiol*. 1992;8(6):783–8.
95. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):65–73.
96. Gimeno Orna J a, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev. Esp. Cardiol*. 2004 Jun;57(6):507–13.
97. Simmons R, Coleman R, Price H, Holman R. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC-. *Diabetes Care*. 2009;32:708–13.
98. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009 May;52(5):789–97.
99. Gomes MB, Giannella-Neto D, Faria M, et al. Estimating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a national multicenter study in Brazil. *Diabetol. Metab. Syndr.*. 2009 Jan;1(1):22.
100. Yokoyama H, Kawai K, Ohishi M, et al. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes: implication for common soil (JDDM 14). *Atherosclerosis*. 2008 Dec;201(2):332–8.

Avaliação do *stiffness* arterial e das complicações macrovasculares no doente diabético tipo 2

101. Oliveira D, Tannus L, Matheus A, et al. Avaliação do Risco Cardiovascular Segundo os Critérios de Framingham em Pacientes Com Diabetes Tipo 2. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007;51(2):268–74.
102. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care.* 1998 Jul;21(7):1178–82.
103. Mack WJ, Islam T, Lee Z, et al. Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. *Prev. Med. (Baltim).* 2003 Aug;37(2):148–54.
104. Liao D, Arnett DK, Tyroler H a., et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension : The ARIC Study. *Hypertension.* 1999 Aug 1;34(2):201–6.
105. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003;59:153–61.
106. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2001;18:374–80.
107. Hope S, Tay D, Meredith I, Cameron J. Use of Arterial Transfer Functions for the Derivation of Central Aortic Waveform Characteristics in Subjects With Type 2. *Diabetes Care.* 2004;27:746–51.
108. Cheng L, Tang L, Cheng L, Huang H, Wang T. Limitation of the Augmentation Index for. *Hypertens. Res.* 2007;30(8):713–22.
109. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT, et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2005 Aug;48(8):1654–62.
110. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez A. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2002;20:2407–14.
111. Pires C. Análise Clínica e Terapêutica de Diabéticos Tipo 2 Em Farmácias Comunitárias Portuguesas. *Acta Med. Port.* 2011;24(S2):449–56.
112. Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA. Saxagliptin: A Clinical Review in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Ther.* 2011;33(8):1005–22.
113. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill, editor. 2010.

ANEXO I

Antidiabéticos, mecanismos de ação, efeitos no peso e glicemia, e fármacos comercializadas em Portugal com posologia. (39,46,69,74,112,113)

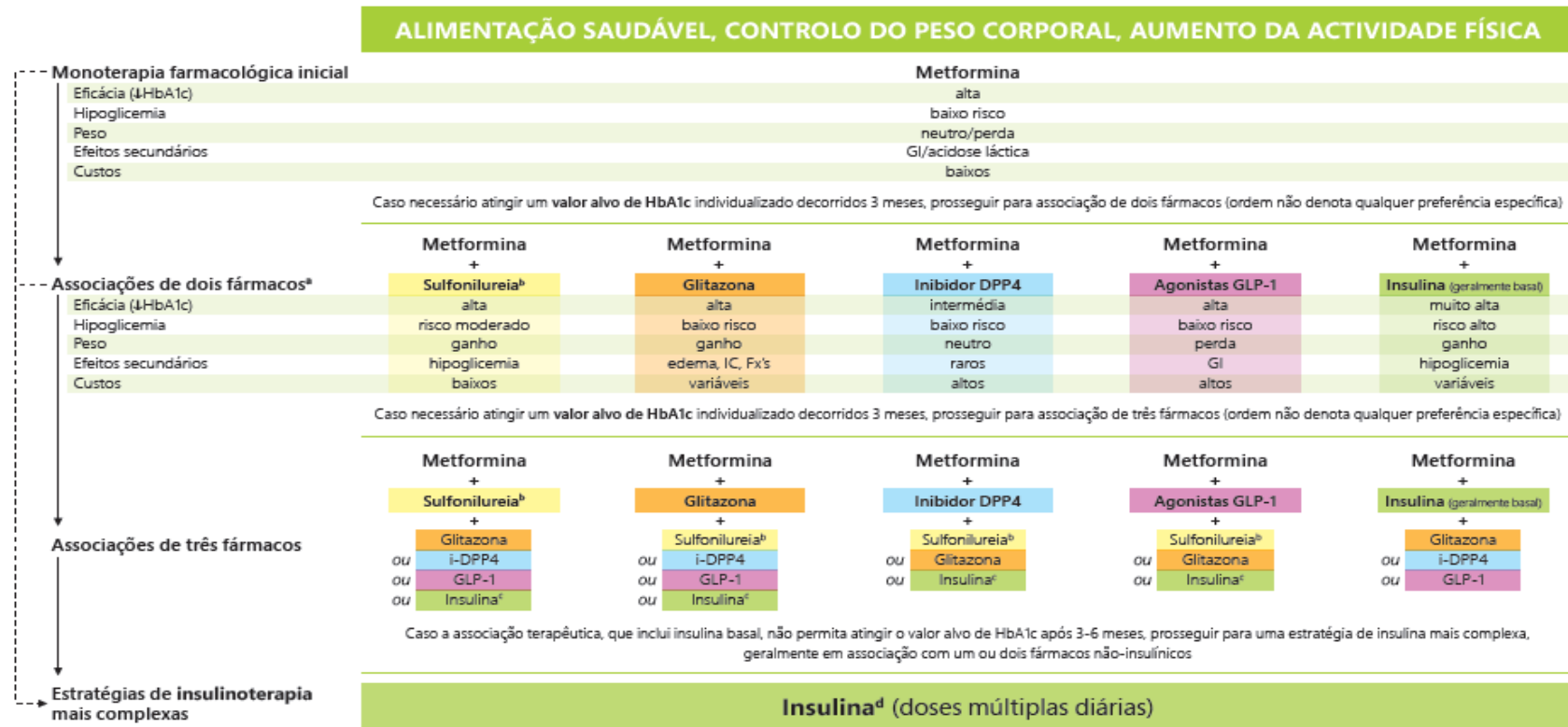
Classe	Tipo	Mecanismo	Efeitos na glicemia	Peso	Hipoglicemias	Fármaco	Posologia
Fornecedores de insulina	Sulfonilureias	Bloqueio dos canais de K_{ATP} nas células β , promovendo secreção de insulina endógena (glinidas – secreção de insulina mais rápida, mas menos duradoura)	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia pós-prandial	\uparrow	Sim	Gliclazida	40-320 mg/dia dividida até 2 tomas antes das refeições
						Glimepirida	1-8 mg/dia
						Glibenclamida	5-20 mg/dia pequeno-almoço
						Glipizida	2.5-50 mg/dia dividida até 3 tomas antes das refeições
	Glinidas		\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia pós-prandial	\uparrow	Sim	Nateglinida	60 mg 3xdia, 30 minutos antes das principais refeições
	Inibidores DPP-4*	Inibem as DPP-4, fazendo com que estas não degradem a GLP-1 e GIP, estimulando por mais tempo a secreção de insulina.	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia em jejum \downarrow Glicemia pós-prandial	\approx	Não	Sitagliptina	100 mg/dia
						Saxagliptina	5 mg/dia
						Linagliptina	5 mg/dia
Vildagliptina						50 mg/dia, 2xdia	
Agonistas GLP-1*	Atua nos recetores da GLP-1, estimulando a libertação de insulina; inibe secreção de glucagon; \downarrow secreção hepática de glucose.	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia pós-prandial	\downarrow	Não	Liraglutido	1xdia (injetável)	
					Exenatido	2xdia (injetável) Libertação prolongada: 1xdia	
Sensibilizadores à insulina	Biguanidas	Ativação AMP cinase, inibindo a absorção intestinal da glucose e a neoglucogénese hepática; \uparrow utilização periférica da glucose	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia em jejum	\approx/\downarrow	Não	Metformina	Iniciar com 500 mg ao pequeno-almoço. Depois a cada 8h ou 850 mg de 12-12h antes ou com refeições
	Glitazonas	Agonista PPAR- γ , ativando os genes responsivos à insulina; \uparrow sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos; \downarrow produção hepática de glucose	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia em jejum	\uparrow	Não	Pioglitazona	15-45 mg/dia
Inibidores da absorção de glucose	Inibidores α -glucosidase	Retardam digestão e absorção de hidratos de carbono no intestino	\downarrow HbA _{1C} \downarrow Glicemia pós-prandial	\approx	Não	Acarbose	50-200 mg, 3xdia antes das principais refeições

LEGENDA: AMP – monofosfato de adenosina; Canais de K_{ATP} – canais de potássio dependentes de ATP; DPP-4 – dipeptidil peptidase 4; GIP – polipéptido inibitório gástrico; GLP-1 – *glucose-like peptide 1*; HbA_{1C} – hemoglobina glicosilada; PPAR - Peroxisome proliferator-activated receptor

*Preservam a função das células β do pâncreas

ANEXO II

Diagrama das *guidelines* recomendadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia para a escolha da farmacoterapia da diabetes tipo 2. Fonte: SPD (60)




LEGENDA: GI – gastrointestinais; DPP4 – dipeptidil peptidase-4; GLP-1 – *glucose-like peptide 1*; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada; IC – Insuficiência cardíaca;

a) Ponderar o início neste estadio em doentes com HbA_{1c} muito elevada (>9%); b) Ponderar uso de glitazidas em doentes com horários irregulares de refeição e com hipoglicemias pós-prandiais tardias com sulfonilureias; c) Ter em conta outros efeitos adversos; d) Geralmente insulina basal com outras formas orais; e) Certos agentes não-insulínicos poderão ser continuados com insulina

ANEXO III

Inquérito aplicado na realização deste estudo.



UAlg FCT
UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**INQUÉRITO SOBRE COMPLICAÇÕES
MACROVASCULARES EM DIABÉTICOS TIPO 2**

Inquérito Nº _____
(não preencher)

O presente estudo está a ser desenvolvido por um aluno do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve para elaboração da monografia de final de curso. O objetivo é avaliar a resistência arterial, o controlo cardiometabólico e o perfil terapêutico de doentes diabéticos tipo 2, relacionando os valores de resistência arterial com outras características fisiológicas do doente.

Este questionário é para preenchimento por um profissional de saúde, sendo a resposta do doente voluntária, anónima e confidencial. Destina-se a doentes diabéticos do tipo 2 com idade superior a 40 anos.

Deve ser preenchido a caneta, colocando um X na alínea que se adequar ou preenchendo os espaços a esse fim destinados. Sempre que não for explicitado o contrário na alínea, só deve preencher a alínea com uma cruz, visando a resposta mais/totalmente correta.

A sua participação é importante para este estudo. Obrigado pela sua colaboração.

A) CARACTERIZAÇÃO SOCIO-DEMOGRÁFICA

1. Sexo: Masculino Feminino

2. Idade: anos

B) CARACTERIZAÇÃO FÍSICA E DE HÁBITOS

3. Hábitos tabélgicos:

Fumador Ex-fumador (mais de 12 meses) Nunca fumou

3.1. Se é fumador, indique, em média, quantos cigarros fuma por dia: _____

4. Exercício físico:

4.1. Tipo de exercício: (Assinale as que lhe interessam)

Ginásio/ Aulas em grupo Danças Corridas Caminhadas Nenhum

4.2. Com que frequência:

Todos os dias 3 a 6 dias/semana 1 a 2 dias/semana Nenhuma vez

5. Alimentação:

Sigo um plano de um profissional de saúde

Tenho cuidado, por influência própria, no que como

Não tenho especial atenção ao que como

5.1. Se segue um plano nutricional elaborado por um profissional de saúde:

Sigo sempre o plano Sigo às vezes o plano Não sigo o plano

6. Peso: Kg

7. Altura: cm

8. Índice de massa corporal:

Por favor, vire a página e continue no verso. Obrigado.

C) CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA

9. Há quanto tempo tem diagnóstico de Diabetes: Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)

10. Complicações Microvasculares: (Assinale as que lhe interessam)

Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Neuropatias	<input type="checkbox"/>	Qual? _____
Nefropatias	<input type="checkbox"/>	Retinopatias	<input type="checkbox"/>	

11. Complicações Macrovasculares: (Assinale as que lhe interessam)

Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Enfarte do miocárdio	<input type="checkbox"/>
Doença arterial coronária	<input type="checkbox"/>	Doença arterial oclusiva periférica	<input type="checkbox"/>
Síndrome coronário agudo	<input type="checkbox"/>	Acidente vascular cerebral	<input type="checkbox"/>

12. Já sofreu alguma intervenção devido a problemas cardiovasculares:
 Não Sim 12.1. Qual/quais? (apenas se respondeu sim) _____

13. Tem algum dispositivo médico devido a problemas cardiovasculares:
 Não Sim 13.1. Qual/quais? (apenas se respondeu sim) _____

14. Tem ou teve familiares com doenças cardiovasculares: Sim Não
 14.1. Se sim, qual é/quais são? _____

15. Outras Patologias: (preencha as linhas que pretender)

15.1. Qual? _____	15.2. Duração? _____ Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)
Qual? _____	Duração? _____ Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)
Qual? _____	Duração? _____ Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)
Qual? _____	Duração? _____ Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)
Qual? _____	Duração? _____ Semanas / Meses / Anos (risque o que não interessa)

D) PARÂMETROS CARDIOMETABÓLICOS

16. Perfil glicémico:

16.1. Glicemia em jejum: <input type="text"/> mg/dL	16.2. Hb1Ac: <input type="text"/> %	16.3. Data da análise: ____/____/____
---	-------------------------------------	---------------------------------------

17. Perfil lipídico:

17.1. Colesterol total: <input type="text"/> mg/dL	17.2. HDL: <input type="text"/> mg/dL	17.5. Data da análise: ____/____/____
17.3. Triglicéridos: <input type="text"/> mg/dL	17.4. LDL: <input type="text"/> mg/dL	

Por favor, vire a página e continue. Obrigado.

18. Perfil vascular: 18.1. Pressão arterial sistólica: <input type="text"/> mmHg 18.2. Pressão arterial diastólica: <input type="text"/> mmHg 18.3. Índice de <i>stiffness</i> arterial: <input type="text"/> % 18.4. Frequência cardíaca: <input type="text"/> bpm 18.5. Augmentation pressure: <input type="text"/> mmHg	18.4. Data da medição: __/__/__
18.6. Augmentation index: <input type="text"/> %	

E) CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

19. Medicamentos que utiliza: (preencha as linhas que forem necessárias)				
19.1. Nome	19.2. Dose	19.3. F. Farmacêutica	19.4. Posologia	19.5. Observações *

* Colocar informações relevantes, como por exemplo o problema de saúde daquele medicamento, se toma antes ou depois das refeições ou outra recomendação especial, se adere ou não ao medicamento e qual a razão, e se tem alguma reação adversa ao medicamento

O inquérito terminou!

Muito obrigado pela sua colaboração.

