

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Doença Aterosclerótica – Prevenção e terapêutica**

**Beatriz Nunes Correia Marreiros Paquito**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina  
Crespo Ferreira da Silva Marques, Professora Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2023**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Doença Aterosclerótica – Prevenção e terapêutica**

**Beatriz Nunes Correia Marreiros Paquito**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina  
Crespo Ferreira da Silva Marques, Professora Auxiliar.

**2023**

# Resumo

A Doença Aterosclerótica é uma doença progressiva crónica e é a principal causa de mortalidade e morbidade cardiovascular em todo o mundo. Caracteriza-se pela formação de uma placa a nível da parede arterial que resulta no estreitamento e enrijecimento dos vasos sanguíneos em questão. Devido ao seu impacto marcado a nível da saúde global os tratamentos e estratégias de prevenção são de importância maior.

A gestão da Doença Aterosclerótica foca-se essencialmente em dois aspetos chave: intervenção farmacológica e modificações no estilo de vida. A intervenção farmacológica desempenha um papel crucial na prevenção e progressão da doença e das complicações associadas. As estatinas, que diminuem os níveis de colesterol são o pilar da farmacoterapia na gestão da Doença Aterosclerótica. Outros medicamentos como os anti-agregantes plaquetários, anti-hipertensores e novos agentes hipolipemiantes como os inibidores PCSK9 também são utilizados para combater fatores de risco específicos e diminuir os eventos cardiovasculares.

Além da terapêutica farmacológica, as modificações no estilo de vida constituem uma componente essencial na gestão da Doença Aterosclerótica. A prática regular de exercício físico, uma dieta saudável e a cessação tabágica são fortemente recomendadas. Estas medidas ajudam a controlar a pressão arterial, melhorar o perfil lipídico e a manter a saúde cardiovascular global. Nos últimos anos, surgiram modalidades terapêuticas que têm mostrado resultados promissores no tratamento da aterosclerose. Estas incluem a utilização de anticorpos monoclonais que têm como alvo citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 $\beta$  e a interleucina-6, e ainda as novas terapêuticas genéticas destinadas a alterar o metabolismo lipídico e reduzir o impacto da placa de ateroma. A prevenção da Doença Aterosclerótica começa com a identificação e modificação dos fatores de risco como hipertensão, dislipidemia, Diabetes *Mellitus*, obesidade e tabagismo.

A gestão eficaz da Doença Aterosclerótica requer uma abordagem multifacetada que combina terapêutica farmacológica e alterações no estilo de vida. A investigação contínua e os esforços colaborativos são necessários para melhorar as estratégias existentes e desenvolver opções inovadoras para a prevenção e tratamento desta complexa patologia.

**Palavras-chave:** Doença Aterosclerótica; Estatinas; Prevenção; Hipertensão

# Abstract

Atherosclerosis, a chronic and progressive disease, is a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. It is characterized by the formation of plaque within arterial walls, resulting in narrowing and hardening of the affected blood vessels. Given its significant impact on global health, effective treatment and prevention strategies are of paramount importance.

The management of atherosclerosis essentially focuses on two key aspects: medical interventions and lifestyle modifications. Pharmacological interventions play a crucial role in preventing disease progression and reducing associated complications. Statins, which lower cholesterol levels, are the cornerstone of pharmacotherapy in atherosclerosis management. Other medications such as antiplatelet agents, antihypertensive drugs, and novel lipid-lowering agents, including PCSK9 inhibitors, are also employed to target specific risk factors and reduce cardiovascular events.

Alongside medication, lifestyle modifications form an essential component of atherosclerosis management. Regular exercise, a healthy diet and smoking cessation are strongly recommended. These measures help control blood pressure, improve lipid profiles, and maintain overall cardiovascular health. In recent years, emerging therapeutic modalities have shown promise in atherosclerosis treatment. These include the use of monoclonal antibodies targeting pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6, as well as novel gene therapies aimed at altering lipid metabolism and reducing plaque burden. Prevention of atherosclerosis starts with identifying and addressing risk factors such as hypertension, dyslipidemia, Diabetes Mellitus, obesity, and smoking.

Effective management of atherosclerosis requires a multifaceted approach that combines pharmacological interventions and lifestyle modifications. Continued research and collaborative efforts are necessary to refine existing strategies and develop innovative solutions for the prevention and treatment of this complex disease.

**Keywords:** Atherosclerosis; Statins; Prevention; Hypertension

# Agradecimentos

Ao recordar estes cinco anos de muito esforço e desafios é com grande orgulho que agradeço a todos aqueles que fizeram parte deste percurso.

Primeiramente, um enorme obrigada à professora Maria Cristina Marques por toda a disponibilidade e atenção durante a elaboração desta tese. O seu apoio foi essencial para conseguir completar esta etapa.

Agradeço também à minha família, que sempre me apoiou e incentivou. Foram o meu maior alicerce nos dias mais difíceis. Aos meus amigos, em especial aqueles que partilharam estes anos comigo, tudo se tornava melhor quando me lembrava que estávamos juntos nisto. Ao Tomás por toda a paciência e companheirismo. Às minhas madrinhas, por todos os conselhos e partilhas de quem já tinha estado neste lugar.

Por fim, não poderia deixar de agradecer aos meus locais de estágio, o Hospital de Santo António dos Capuchos e Farmácia Reis Barata Amadora por me terem recebido tão bem e por tudo o que me ensinaram e partilharam comigo.

## Abreviaturas

AIT	Ataques Isquémicos Transitórios
ALK1	<i>Activin A Receptor-Like type 1</i>
ARAs	Antagonistas do Recetor da Angiotensina II
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueadores dos Canais de Calcio
c-HDL	Colesterol Lipoproteínas de Alta Densidade
c-LDL	Colesterol Lipoproteínas de Baixa Densidade
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EMA	Agência Europeia do medicamento
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A
IECAs	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
LAM	Moléculas de Adesão Leucocitárias
LDLR	Recetor c-LDL
LPS	Lipopolissacaridos

MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
mmLDL	LDL Minimamente Modificada
MMPs	Metaloproteinases da Matriz
mRNA	RNA mensageiro
MUFAs	Ácidos Gordos Monoinsaturados
NARC-1	<i>Neural Apoptosis Regulated Convertase 1</i>
NF-κB	Factor Nuclear kappa B
NO	Óxido Nítrico
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1-like protein 1</i>
oxLDL	LDL Extensivamente Oxidada
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Inibidor do Ativador de Plasminogénio tipo 1
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
PGAs	Produtos Finais de Glicosilação Avançada
PUFAs	Ácidos Gordos Poliinsaturados
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
SCFA	<i>Short Chain Fatty Acids</i>
SCORE	<i>Systemic Coronary Risk Estimation</i>
sdLDL	<i>small dense LDL</i>
siRNA	<i>small interfering RNA (siRNA)</i>
SR-B1	<i>Scavenger Receptor B1</i>
t-PA	Plaminogénio Tecidual
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>

TMAO	N-óxido de trimetilamina
TSN	Terapêutica de Substituição Nicotínica
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

**Índice:**

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>13</b>
1.1	Objetivos.....	14
1.2	Materiais e Métodos .....	14
<b>2</b>	<b>Caracterização da Doença Aterosclerótica .....</b>	<b>15</b>
2.1	Epidemiologia.....	15
2.2	Fisiopatologia da Doença Aterosclerótica.....	15
2.2.1	Morfologia Arterial.....	16
2.2.2	Iniciação da formação da placa de ateroma.....	16
2.2.2.1	Disfunção endotelial no desenvolvimento da Doença Aterosclerótica.....	17
2.2.2.2	Infiltração e modificação de lipoproteínas .....	18
2.2.2.3	Recrutamento de leucócitos e formação das células espumosas .....	20
2.2.3	Progressão da placa de ateroma.....	21
2.2.4	Estabilidade e Ruptura da placa de ateroma.....	23
2.3	Complicações da Doença Aterosclerótica – Principais Manifestações Clínicas .....	23
2.3.1	Doença Arterial Coronária.....	24
2.3.2	Doença Cerebrovascular .....	25
2.3.3	Doença Arterial Periférica .....	25
2.3.4	Doença Renal Crônica .....	26
2.4	Fatores de risco e o seu impacto .....	27
2.4.1	Dislipidemia.....	27
2.4.2	Tabagismo .....	28
2.4.3	Diabetes Mellitus .....	28
2.4.4	Hipertensão Arterial .....	30
2.4.5	Anomalias genéticas .....	30
2.4.6	Outros fatores de risco.....	31
2.4.6.1	O microbioma intestinal .....	31
<b>3</b>	<b>Prevenção e terapêutica da Doença Aterosclerótica .....</b>	<b>35</b>
3.1	Alteração dos fatores de risco modificáveis .....	35
3.1.1	Avaliação do risco total cardiovascular .....	35
3.1.2	Alterações no estilo de vida.....	35
3.1.2.1	Atividade e exercício físico .....	35
3.1.2.2	Alimentação e consumo de álcool.....	36
3.1.2.3	Composição e peso corporal.....	37
3.1.2.4	Intervenções psicossociais.....	38
3.1.2.5	Cessaçãotabágica.....	38
3.2	Prevenção farmacológica secundária.....	40
3.2.1	Terapêutica hipolipemiante .....	40
3.2.1.1	Inibidores HMG-CoA.....	44
3.2.1.2	Inibidores da absorção do colesterol (Ezetimiba) .....	43
3.2.1.3	Sequestradores dos ácidos biliares .....	44

3.2.1.4 Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)	45
3.2.1.5 Lomitapida.....	46
3.2.1.6 Mipomersen.....	46
3.2.1.7 Fibratos .....	46
3.2.2 Terapêutica anti-hipertensora .....	47
3.2.2.1 Bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona.....	49
3.2.2.2 Bloqueadores dos canais de cálcio .....	50
3.2.2.3 Diuréticos tiazídicos / tiazídicos-like .....	51
3.2.2.4 Bloqueadores $\beta$ .....	51
3.2.3 Terapêutica antiagregante plaquetária .....	52
3.2.4 Terapêutica anti-inflamatória .....	53
3.3 Desafios terapêuticos na Doença Aterosclerótica .....	53
3.3.1 Valor da terapêutica biológica.....	54
3.3.2 Perspetivas futuras .....	55
3.4 Papel do farmacêutico e impacto na qualidade de vida dos doentes ..	55
<b>4 Conclusão .....</b>	<b>56</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>57</b>

### **Índice de Figuras:**

<b>Figura 1</b> - Esquema simplificado dos efeitos biológicos decorrentes da diminuição do NO.....	18
<b>Figura 2</b> - Representação esquemática da formação da placa de ateroma.....	21
<b>Figura 3</b> - Principais mecanismos fisiológicos ao nível da microbiota intestinal que desencadeiam doença cardiovascular .....	32
<b>Figura 4</b> - Mecanismos propostos para a associação entre a TMAO e a Doença Aterosclerótica.....	33
<b>Figura 5</b> – Algoritmo terapêutico para o tratamento da hipertensão arterial.....	49

### **Índice de Tabelas:**

<b>Tabela 1</b> - Classificação do peso corporal baseado no IMC.....	38
<b>Tabela 2</b> - Medidas a recomendar de acordo com o perímetro abdominal.....	38
<b>Tabela 3</b> - Objetivos terapêuticos recomendados para a redução do c-LDL.....	41
<b>Tabela 4</b> - Intensidade dos tratamentos hipolipemiantes.....	42
<b>Tabela 5</b> - Estatinas de alta, moderada e baixa intensidade.....	44
<b>Tabela 6</b> - Classificação dos valores da pressão arterial obtidos no consultório.....	48
<b>Tabela 7</b> - Valores alvo de pressão arterial medida em consultório.....	49

# 1 Introdução

A aterosclerose é um processo imunoinflamatório crónico que decorre da deposição de lípidos nas artérias de médio e grande calibre e que pode levar a complicações graves como enfartes agudos do miocárdio (EAM) e acidentes vasculares cerebrais (AVCs) sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo (1,2). A prevalência da Doença Aterosclerótica continua a aumentar devido a uma série de fatores, entre os quais o sedentarismo, dietas pouco saudáveis e o envelhecimento populacional (1,2). Consequentemente, existe uma grande necessidade de estratégias terapêuticas e medidas de prevenção eficazes de modo a reduzir o impacto global desta patologia nos sistemas de saúde (3). A compreensão do mecanismo fisiopatológico da Doença Aterosclerótica é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes (1).

O evento que desencadeia o processo aterosclerótico é a disfunção endotelial, que inicia a resposta inflamatória e promove a entrada de moléculas de colesterol ligado às lipoproteínas de baixa intensidade (c-LDL) para a parede arterial (4). A interação subsequente entre as partículas oxidadas de c-LDL e as células do sistema imunitário, em particular os macrófagos, leva à formação das células espumosas e à iniciação da formação da placa de ateroma (4). As células musculares lisas vasculares, posteriormente, vão migrar para o local da lesão e contribuir para a formação de uma capa fibrosa que encapsula o núcleo lipídico. A interação entre mediadores inflamatórios, stress oxidativo e o metabolismo lipídico aumenta a instabilidade da placa de ateroma tornando-a suscetível a rutura e subsequente trombose (4,5).

As modificações no estilo de vida são uma importante componente no que diz respeito à prevenção e ao tratamento da Doença Aterosclerótica (6). As orientações atuais acerca da gestão da Doença Aterosclerótica recomendam o incentivo da adoção de uma série de medidas não-farmacológicas com efeito direto na progressão da Doença Aterosclerótica, nomeadamente a adoção de uma dieta saudável, pobre em gorduras e rica em vegetais, frutas e cereais integrais (6,7). Para além desta, também a prática regular de exercício físico e a cessação tabágica apresentam efeito significativo na melhoria do perfil lipídico e na redução da inflamação (6,7).

Quando o risco cardiovascular é elevado ou as medidas não-farmacológicas se revelam insuficientes a terapêutica farmacológica pode ser recomendada (6). As estatinas

são a base da terapêutica da Doença Aterosclerótica, conseguem uma redução eficaz dos níveis de c-LDL em circulação, com demonstrada redução de eventos cardiovasculares (6). Para além da terapêutica hipolipemiante pode ser necessária terapêutica anti-agregante plaquetária para prevenção de eventos trombóticos (6). Adicionalmente, também podem ser prescritos agentes anti-hipertensores para controlar a pressão arterial e melhorar a função endotelial (6).

## **1.1 Objetivos**

De acordo com a informação acima apresentada, os objetivos da elaboração desta monografia assentam na compreensão da fisiopatologia da Doença Aterosclerótica de modo a explorar as medidas de prevenção e opções terapêuticas disponíveis para a mesma. Na secção final deste trabalho será explorado o papel do farmacêutico tanto na prevenção como no tratamento da Doença Aterosclerótica.

## **1.2 Materiais e Métodos**

Face os objetivos desta monografia, foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre janeiro e junho de 2023 em bases de dados como *ScienceDirect*, *PubMed* e *Elsevier*, complementada por documentos e orientações da *European Society of Cardiology*, *American Heart Association* e *American College of Cardiology*. As expressões anglo-saxónicas mais utilizadas foram “atherosclerosis”, “atherosclerosis risk factors” e “atherosclerosis treatment”. Dos artigos seleccionados foi dada maior relevância aos mais recentes, de forma a realizar uma revisão integrada e atualizada da informação disponível.

## **2 Caracterização da Doença Aterosclerótica**

A palavra aterosclerose deriva da palavra grega “*athero*” que significa “papa” ou “pasta”. A Doença Aterosclerótica caracteriza-se pela acumulação de lípidos e/ou tecido fibroso na íntima, a camada mais interna das artérias, originando a placa de ateroma que com o tempo pode tornar-se mais fibrosa (8). Este processo inflamatório provoca dano na parede arterial e constitui umas das maiores causas de doença cardiovascular contribuindo para muitos casos de morbidade e mortalidade em todo o mundo (1,8,9). O EAM, a insuficiência cardíaca e os AVCs são exemplos de doenças cardiovasculares que decorrem da Doença Aterosclerótica e que contribuem para as principais causas de morte em todo o mundo (1,9).

### **2.1 Epidemiologia**

A Doença Aterosclerótica permanece uma das principais causas mundiais de mortalidade e morbidade cardiovasculares em particular nos países desenvolvidos (10). A nível global, cerca de 620 milhões de pessoas vivem com doenças cardíacas e circulatórias, sendo que desde 1997 até à atualidade o número de pessoas a viver com estas doenças duplicou (3). Em Portugal o AVC e a doença cardíaca coronária são os eventos que mais contribuem para elevada a mortalidade e morbidade consequente das doenças cardiovasculares (11). Em 2016, 15 123 óbitos foram devidos à aterosclerose, desses, 6 887 por doença cardíaca isquémica, 7 592 por doença vascular cerebral isquémica, 25 por doença arterial periférica e 619 por aterosclerose noutra zonas arteriais, perfazendo 14,3% de todas as mortes ocorridas em Portugal nesse ano (11).

Vários estudos epidemiológicos têm identificado diversos fatores de risco modificáveis com impacto no desenvolvimento e progressão da Doença Aterosclerótica, estando a sua relação bem estabelecida. Esses fatores de risco são aqueles conhecidos por promover o aumento do c-LDL bem como outros que promovam processos inflamatórios (12).

### **2.2 Fisiopatologia da Doença Aterosclerótica**

A Doença Aterosclerótica é um processo patológico no qual ocorre acumulação de lípidos e inflamação ao nível da parede vascular, em particular da túnica íntima arterial, culminando na formação de placas de ateroma (4). Estas placas, compostas por lípidos, células inflamatórias, células musculares lisas vasculares e tecido conjuntivo entopem o

lúmen das artérias de médio e grande calibre (1,4). Os sintomas estão presentes quando o crescimento ou a ruptura da placa levam à redução ou obstrução do fluxo sanguíneo (1,4).

A Doença Aterosclerótica inicia-se com a disfunção endotelial acompanhada da retenção de LDL, que sofrem modificação ao nível da túnica íntima (4,13). As LDLs modificadas são capturadas por monócitos diferenciados e células do músculo liso vascular, formando as células espumosas (4,13). Assim, são ativadas várias vias de sinalização inflamatórias, formando-se a placa de ateroma que representa o sinal primordial da aterosclerose (4,14).

### **2.2.1 Morfologia Arterial**

O fenómeno principal que caracteriza a Doença Aterosclerótica é o dano a nível da parede arterial. Para compreender a fisiopatologia da aterosclerose é necessário compreender a morfologia normal das artérias na ausência de doença (4,14). As artérias são constituídas por três camadas ou túnicas: a íntima, a média e a adventícia, sendo esta última a mais exterior (15).

A íntima é a camada mais próxima do lúmen arterial e do sangue. Esta camada é composta por uma camada de células endoteliais -o endotélio-, tecido conjuntivo e células musculares lisas (16). O endotélio desempenha função de barreira metabólica e de transporte entre o sangue e a parede arterial, tendo um importante papel na aterosclerose (15,16). A túnica média é a camada do meio, e consiste em camadas de células musculares lisas com função contrátil, permitindo a vasoconstrição e vasodilatação. Possuem, ainda, função de síntese, sendo responsáveis pelo crescimento da matriz vascular extracelular (15,16). Por fim, a camada mais externa da parede arterial, a túnica adventícia contém fibroblastos, tecido conjuntivo, nervos e ainda a *vasa vasorum*. Algumas células inflamatórias também podem estar presentes nesta camada (14,15).

Existe uma interação dinâmica entre a parede arterial, os seus componentes celulares e a matriz extracelular circundante. A disfunção ao nível destes componentes celulares pode levar a processos aterogénicos com impacto na homeostase arterial e assim contribuir para o desenvolvimento da Doença Aterosclerótica (14,16).

### **2.2.2 Iniciação da formação da placa de ateroma**

O processo aterosclerótico inicia-se quando as lipoproteínas, ricas em lípidos se acumulam na túnica íntima e desencadeiam a ativação endotelial (4,16). Desta acumulação resulta a formação de uma camada lipídica, de coloração amarelada, que se

deposita na íntima arterial (14,17). Nesta fase inicial, esta camada lipídica não se projeta para a parede arterial nem impede o fluxo sanguíneo, sendo um processo já visível em jovens com cerca de vinte anos. Neste ponto não ocorrem sintomas e a lesão pode até reverter com o tempo (14,17).

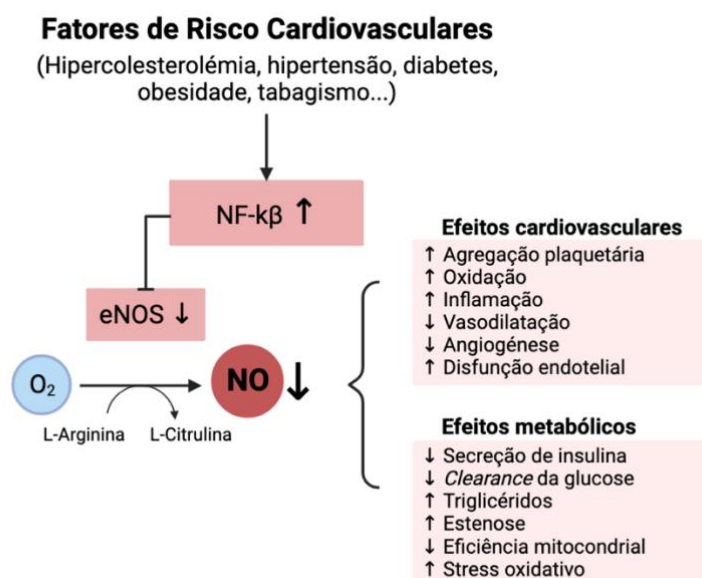
### **2.2.2.1 Disfunção endotelial no desenvolvimento da Doença Aterosclerótica**

A disfunção endotelial é a primeira etapa do desenvolvimento da Doença Aterosclerótica e pode ser desencadeada por diferentes agentes que afetem a regulação da homeostase vascular (4). Quando as células endoteliais perdem a sua capacidade de manutenção da homeostase, a parede arterial adquire uma maior predisposição para sofrer vasoconstrição, infiltração de lípidos, adesão de leucócitos, ativação plaquetária e stress oxidativo (4,5). Estes fenómenos, combinados, vão induzir processos inflamatórios que estimulam a formação da placa de ateroma (4,5).

As forças hemodinâmicas constituem um fator de risco aterogénico na medida em que promovem a disfunção endotelial (4,18). As regiões mais propensas a sofrer lesão encontram-se localizadas em zonas onde o fluxo laminar é mais turbulento (18). O fluxo laminar turbulento faz com que as lipoproteínas permaneçam durante um maior período em contacto com a parede arterial e induz rutura física do endotélio, o que facilita a infiltração de lipoproteínas na íntima (4,18).

Outro fator responsável pela disfunção endotelial é a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O NO é um radical livre e é o principal composto responsável pela função vasodilatadora do endotélio (4,19). Este radical é sintetizado a partir da L-arginina nas células endoteliais através de uma reação catalizada pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e difunde-se através da membrana celular, atingindo o músculo liso da parede arterial, onde desempenha a sua função vasorreguladora (19). Esta molécula é considerada ateroprotetora, pois está envolvida na diminuição da agregação plaquetária, redução da oxidação e inflamação tecidual, diminuição da ativação de fatores trombóticos e ainda diminuição do crescimento, proliferação e migração celular (4,19). O NO também contribui para a manutenção da homeostase metabólica na medida em que reduz os níveis de triglicéridos, aumenta a síntese de insulina e a *clearance* da glucose bem como a eficiência mitocondrial (4,20). Na presença de fatores de risco cardiovasculares, como a hipercolesterolemia, hipertensão e o tabagismo, ocorre um aumento do stress oxidativo o que leva à diminuição de NO disponível (4,19). O stress oxidativo vai estimular a replicação do factor nuclear kappa B

(NF-κB), quer diretamente, quer através de proteínas de choque térmico (HSP-60), o que conduz à produção de citocinas pró-aterogênicas nomeadamente TNF-α e interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e ainda quimiocinas (MCP-1). Estes mediadores provocam a inibição da eNOS e, conseqüentemente, inibem a produção de NO, levando aos efeitos biológicos esquematizados na **Figura 1** (4).



**Figura 1 - Esquema simplificado dos efeitos biológicos decorrentes da diminuição do NO.** Adaptado de Jebari-Benslaiman S et al., 2022, (4), (Figura criada com BioRender.com).

### 2.2.2.2 Infiltração e modificação de lipoproteínas

A disfunção endotelial provoca disrupção da integridade do endotélio o que, em conjunto com a acumulação de LDL no plasma, torna possível a passagem destas lipoproteínas em circulação para a íntima (4,17). A difusão é o processo tradicionalmente aceite para explicar o modo como as LDL atravessam o endotélio (21), no entanto, atualmente reconhece-se que a transcitose desempenha um papel significativo no transporte transendotelial das LDL (22). A transcitose é mediada por dois recetores endoteliais o *scavenger B1* (SR-B1) e o *activin A receptor-like type 1* (ALK1), diferindo assim do mecanismo clássico: a endocitose mediada pelos recetores c-LDL (LDLR) (23). A transcitose das LDL mediada pelo SR-B1 e pelo ALK1 é um mecanismo dependente das *caveolae*. Na ausência da caveolina-1, a principal proteína estrutural das *caveolae* das células endoteliais verifica-se uma diminuição do transporte e retenção das LDL na parede arterial enquanto que, em lesões ateroscleróticas foi possível observar níveis

aumentados de caveolina-1 (4,24). Apesar deste mecanismo ainda não se apresentar bem detalhado, é possível concluir que a retenção de LDL na parede arterial mediada pelas *caveolae* desempenha um papel relevante na transcitose destas lipoproteínas (4).

Em seguida, as LDL retidas no espaço subendotelial vão sofrer oxidação, que se encontra facilitada, aquando da ausência de antioxidantes plasmáticos, como o tocoferol, ascorbato, urato, albumina sérica ou apolipoproteínas (25). As LDL oxidadas são ricas em lípidos oxidados e produtos de degradação, constituindo, assim, o principal componente inflamatório que promove o desenvolvimento da placa de ateroma, contribuindo significativamente para a fisiopatologia da aterosclerose (4,25). A oxidação das LDL é um processo que se caracteriza pela perda de antioxidantes normalmente transportados por estas lipoproteínas, nomeadamente de  $\alpha$ -tocoferol e carotenóides (4,5). Em seguida ocorre a degradação de ácidos gordos poliinsaturados (PUFAs), maioritariamente ácido araquidónico e linoleico, que são oxidados a hidroperóxidos (4,5). Adicionalmente, a apoB-100 que é a maior proteína das LDL, também sofre modificações quando exposta a ambientes oxidativos. Dependendo do nível de oxidação das LDL, estas podem ser classificadas como: LDL minimamente modificada (mmLDL) ou LDL extensivamente oxidada (oxLDL) (4,26). As mmLDL, apesar de quimicamente distintas das LDL não modificadas são reconhecidas pelo LDLR, pelo que conseguem ser internalizadas através das vias regulatórias. Contudo, os lípidos modificados que se encontram nas mmLDL vão atuar como moléculas bioativas, desempenhando efeitos que as LDL não modificadas não provocam, nomeadamente a indução de respostas pró-inflamatórias ao nível das células endoteliais e macrófagos (4,26,27). Por outro lado, quando as LDL são extensivamente modificadas vão tornar-se irreconhecíveis pelo LDLR, e passam a ser reconhecidas por uma série de recetores *scavenger* (4,27).

Em suma, as modificações a que as LDL são sujeitas quando sofrem oxidação são o principal motivo pelo qual ocorre a perda de afinidade dessas moléculas para o LDLR e o aumento da afinidade para os recetores *scavenger*. Uma vez internalizados, os produtos que derivam das oxLDL vão desencadear uma série de processos inflamatórios, nomeadamente a expressão de moléculas inflamatórias nos macrófagos (26,27). Apesar da oxidação das LDL ser a modificação mais comum na aterosclerose, estão descritos outros mecanismos que também podem estar envolvidos neste processo, nomeadamente a glicosilação, acetilação e agregação (4).

### 2.2.2.3 Recrutamento de leucócitos e formação das células espumosas

As células endoteliais, face aos estímulos aterogénicos já descritos, tornam-se ativadas e vão provocar o recrutamento de monócitos para a íntima. Este processo resume-se a quatro etapas essenciais: rolamento, adesão, ativação e transmigração (28).

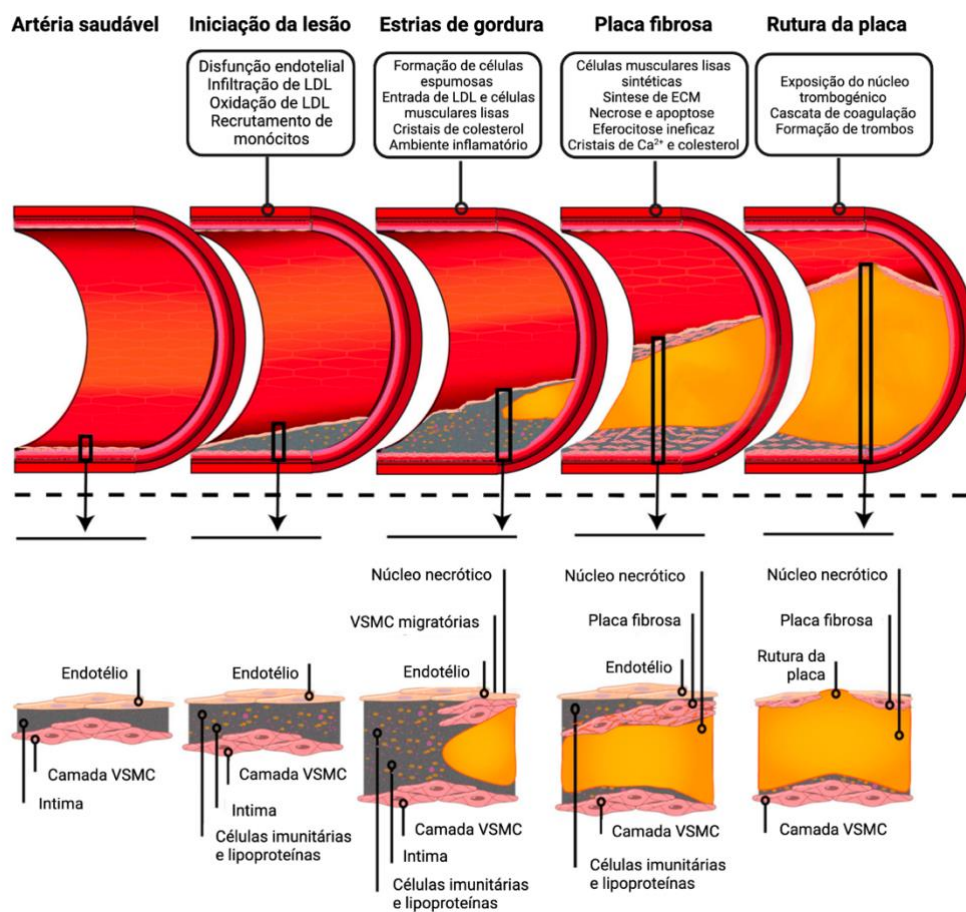
As células endoteliais ativadas expressam moléculas de adesão nomeadamente, E-seletina, P-seletina e ICAM-1 à sua superfície (4,28). Os monócitos vão interagir com a superfície endotelial através das seletinas. Desta interação ocorre o abrandamento do movimento dos mesmos, o que faz com que estes rolem sobre a superfície do endotélio. A MCP-1 é produzida pelas células endoteliais ativadas e é a principal quimioquina envolvida neste processo, facilitando o recrutamento dos monócitos para o espaço subendotelial através de um gradiente quimioestático (4,29,30). Conforme os monócitos se aproximam do local da inflamação, as integrinas presentes na sua superfície como a LFA-1 e a VLA-4 tornam-se ativas e vão ligar-se aos seus respetivos ligandos nas células endoteliais, tais como a ICAM-I e a VCAM-1. Através destas ligações os monócitos vão permanecer firmemente agarrados ao endotélio (5,28). Após aderirem ao endotélio, vão migrar para a íntima arterial, atravessando o endotélio. Esta migração requer enzimas proteolíticas como as metaloproteinases da matriz (MMPs), produzidas pelos monócitos (28,31). Uma vez na íntima, os monócitos sofrem diferenciação em macrófagos podendo ser polarizados no fenótipo M1 (pró-inflamatório) ou M2 (anti-inflamatório). Os macrófagos M1 libertam quimioquinas e citocinas inflamatórias e produzem NO e espécies reativas de oxigénio (ROS), propagando assim a resposta inflamatória (4,28).

Os macrófagos vão absorver o colesterol em excesso bem como os ésteres do colesterol das lipoproteínas em circulação, em particular das oxLDL por meio dos recetores *scavenger*. Quando acumulam quantidades excessivas de colesterol, os macrófagos acabam por perder a sua capacidade para eliminar conteúdo lipídico da célula e transformam-se em células espumosa (28,32). Algumas destas células acabam por sofrer apoptose durante o processo de lesão da íntima, o que leva à formação de um núcleo necrótico rico em lípidos no centro da placa de ateroma (4,28). Assim, o recrutamento de leucócitos para a parede arterial é um passo determinante na cascata de eventos que levam à formação das células espumosas, processo fundamental no desenvolvimento e progressão da placa de ateroma (4,28,33).

### 2.2.3 Progressão da placa de ateroma

Neste ponto, observa-se o crescimento da íntima e a presença de células ricas em lípidos, formando-se um núcleo necrótico (4,34). De modo a estabilizar a placa, este núcleo torna-se coberto por fibras, formando-se uma placa fibrosa (34). O núcleo necrótico conjuntamente com a placa fibrosa que se forma constituem um importante marcador de aterosclerose avançada, sendo improvável que a placa de ateroma reverta neste estadió da doença (4,34).

O núcleo necrótico é uma região hipocelular carregada de lípidos e constitui o núcleo das placas de ateroma. Conforme a placa de ateroma se desenvolve, o núcleo necrótico aumenta de tamanho essencialmente devido à morte dos macrófagos e à eferocitose ineficiente, como ilustrado na **Figura 2** (4,34). Estes fenómenos contribuem para o desenvolvimento de um ambiente inflamatório e aumento do stress oxidativo promovendo a morte das células envolventes, como as células da musculatura lisa vascular, promovendo a vulnerabilidade da placa de ateroma (4,34,35).



**Figura 2 - Representação esquemática da formação da placa de ateroma.** Adaptado de Jebari-Benslaiman S et al., 2022, (4), (Figura criada com BioRender.com).

A capa fibrosa encontra-se entre o lúmen do vaso e o núcleo necrótico e é composta por células musculares lisas, macrófagos e linfócitos. Esta capa tem função de suporte estrutural de modo a evitar a libertação de material pró-trombótico do núcleo (4,34). As células musculares lisas diferenciadas presentes na túnica média apresentam um fenótipo contrátil assegurando o controlo do diâmetro dos vasos sanguíneos e o fluxo sanguíneo, contudo na resposta ao dano, estas células alteram o seu fenótipo para sintético, no qual a atividade migratória e proliferativa prevalece (4,36). Consequentemente, as células espumosas, plaquetas e células endoteliais ativadas vão estimular a produção de fatores de crescimento, por exemplo as células espumosas vão produzir PDGF, citocinas e outros fatores de crescimento, contribuindo diretamente para o processo de migração e proliferação das células musculares lisas (36). Assim, em resposta aos estímulos gerados, as células musculares lisas presentes na túnica média vão migrar para a íntima (34,36). Já na íntima, estas células vão proliferar, sendo que as células musculares lisas com fenótipo sintético agora formadas vão aumentar a produção de compostos da matriz extracelular como o colagénio intersticial, elastina e proteoglicanos (34). Estas células musculares lisas em proliferação acompanhadas da produção de matriz extracelular culminam na formação da capa fibrosa em torno da lesão formada, de modo a prevenir a rutura. As características da capa fibrosa, nomeadamente a espessura, o conteúdo celular, a composição da matriz e o conteúdo de colagénio são importantes determinantes da estabilidade da placa de ateroma (4,34).

A calcificação da placa de ateroma constitui outra importante característica da Doença Aterosclerótica avançada. Este processo inicia-se em regiões inflamatórias observando-se a diminuição local em fibras de colagénio (34). Após a morte dos macrófagos e das células musculares lisas de fenótipo sintético ocorre a libertação de vesículas da matriz, dando início ao processo de calcificação (34,37). Verifica-se ainda níveis reduzidos de inibidores da mineralização e o aumento da transdiferenciação osteogénica, processos que contribuem para a calcificação. O mecanismo de calcificação da placa de ateroma ainda não se encontra completamente detalhado, contudo a transdiferenciação osteogénica das células musculares lisas é um processo crucial, do qual resulta a deposição de cristais de fosfato de cálcio em torno da placa de ateroma. Este processo é regulado por uma série de vias de sinalização incluindo as vias Wnt/ $\beta$ -catenina e a BMP-2 (4,34,38). Outro fator que contribuí para a calcificação da placa de ateroma é a presença de células inflamatórias, nomeadamente macrófagos, capazes de libertar

proteínas de ligação ao cálcio que interagem com os íons de cálcio presentes promovendo a mineralização da placa (34,38,39).

#### **2.2.4 Estabilidade e Rutura da placa de ateroma**

A estabilidade da placa de ateroma é um importante determinante do risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente AVC e EAM (4). A degradação da capa fibrosa pode levar à rutura da placa de ateroma e desencadear eventos trombóticos e/ou oclusão do vaso afetado (34). A placa é considerada vulnerável quando a lesão apresenta um grande núcleo necrótico, uma fina capa fibrosa e um aumento da resposta inflamatória. A compreensão dos mecanismos que promovem a estabilidade e a rutura da placa de ateroma são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias eficazes na prevenção de Doenças Cardiovasculares (34,40).

A capa fibrosa separa o núcleo necrótico, com potencial trombogénico, dos fatores de coagulação em circulação, e a sua espessura correlaciona-se com a vulnerabilidade da placa (40). A inflamação aumentada contribui para a rutura da placa pois promove a produção de proteases como as MMPs e catepsinas, capazes de degradar a capa fibrosa, comprometendo a integridade da placa de ateroma (4,41). Assim, a placa de ateroma pode tornar-se instável devido a uma série de fatores, nomeadamente aumento da inflamação e do stress mecânico. A rutura da placa ocorre quando a capa fibrosa é destruída, expondo o núcleo lipídico à corrente sanguínea, o que pode potenciar a formação de trombos pois desencadeia um processo de coagulação (41).

### **2.3 Complicações da Doença Aterosclerótica – Principais Manifestações Clínicas**

A aterosclerose é uma doença de progressão lenta, o que explica o facto da maioria dos casos permanecerem assintomáticos durante décadas. Quando os sintomas surgem estão, geralmente, relacionados com a diminuição do fluxo sanguíneo (2,16).

A apresentação clínica da Doença Aterosclerótica pode ser aguda ou crónica e varia substancialmente conforme a zona vascular envolvida. O crescimento da placa de ateroma aumenta o risco de obstrução do vaso e diminui o fluxo sanguíneo na região afetada. Este fenómeno ao nível das artérias coronárias pode desencadear cardiopatias isquémicas como a angina de peito. Caso a obstrução seja completa ou quase completa poderá desencadear EAM (2,16).

Outra possível complicação decorre do descolamento do trombo da parede arterial, o que produz um coágulo também conhecido como êmbolo que irá circular pelo sistema cardiovascular. O êmbolo acaba por se alojar nas artérias distais levando a várias complicações como isquêmica local ou disfunção ao nível do órgão afetado (2,4,16).

Contudo, com intervenções eficazes de modo a cessar a resposta inflamatória, nomeadamente através de terapêutica hipolipemiante, a placa de ateroma pode estabilizar e o fluxo sanguíneo permanecerá mantido (14).

### **2.3.1 Doença Arterial Coronária**

A Doença Arterial Coronária é uma das principais doenças cardiovasculares e causas de morte em todo o mundo (10). Esta patologia de natureza aterosclerótica manifesta-se através da presença de angina de peito que pode levar ao EAM ou morte súbita cardiovascular (42).

A Doença Arterial Coronária ocorre devido à oclusão das artérias coronárias provocada pela aterosclerose. Tal, provoca obstrução do fluxo sanguíneo nestas artérias, o que compromete o aporte de oxigénio levando à isquemia do miocárdio (43). Existem três tipos de angina de peito: a angina estável, angina instável e angina variante. Cada tipo de angina tem uma apresentação clínica distinta e requer diferentes abordagens. Em cerca de 50% dos doentes a angina estável crónica é a manifestação inicial (43).

A angina estável decorre da obstrução fixa de uma ou mais artérias coronárias, provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo no miocárdio durante períodos em que é necessário um maior aporte de oxigénio tais como atividade física, *stress* emocional, frio ou após refeições pesadas (44). Os sintomas caracterizam-se pela presença de desconforto ou dor na região torácica, peso ou sensação de pressão que pode irradiar para a mandíbula, ombro, costas ou braço com a duração de vários minutos. Neste tipo de angina os sintomas aliviam após alguns minutos em repouso ou com a administração de nitroglicerina (43,44). A angina instável é causada pela rutura ou erosão da placa aterosclerótica levando à formação de um trombo juntamente com a oclusão total ou parcial das artérias coronárias (43). Tal, resulta na isquemia e necrose do miocárdio, potenciando o risco de enfarte do miocárdio. Os sintomas são geralmente dor torácica *de novo* ou que agrava, durante o repouso ou atividade mínima, severa e prolongada que não alivia com nitroglicerina (43). A angina variante também conhecida por angina de Prinzmetal decorre do espasmo ao nível das artérias coronárias, provocando episódios

transitórios de isquemia e dor torácica, visíveis com a elevação transitória do segmento ST no ECG. Este tipo de angina geralmente alivia com nitroglicerina e caracteriza-se pela presença de sintomas em repouso, geralmente durante a noite ou madrugada (43).

O diagnóstico é estabelecido pela presença dos sintomas típicos, história clínica e fatores de risco, observação física, eletrocardiograma (ECG) e análise de parâmetros bioquímicos como o perfil lipídico e troponinas. O ECG com prova de esforço e exames imagiológicos também podem ser úteis na confirmação do diagnóstico e para avaliar o grau de extensão da isquemia do miocárdio (43).

### **2.3.2 Doença Cerebrovascular**

A aterosclerose pode levar à diminuição do fluxo sanguíneo em órgãos vitais como o cérebro, desencadeando eventos cerebrovasculares importantes como o ataque isquêmico transitório (AIT) e o AVC (42). Ambos decorrem da embolização de material trombótico proveniente da placa de ateroma. A placa de ateroma, ao sofrer erosão e ruptura liberta material que viaja através da circulação sanguínea e se deposita em artérias mais pequenas, nomeadamente no cérebro, provocando interrupção do fluxo sanguíneo no local afetado. Vários estudos demonstram que estes episódios estão maioritariamente associados a processos ateroscleróticos ao nível das artérias carótidas e do arco da aorta (2,5,45).

O AIT define-se como um episódio de disfunção neurológica provocado por isquemia cerebral focal ou retiniana, cujos sintomas duram habitualmente menos de uma hora. Os sintomas do AIT são semelhantes aos sintomas do AVC, no entanto, no AIT estes duram apenas entre alguns minutos a horas e são reversíveis sem dano permanente (46). Os sintomas dependem da zona cerebral afetada. Caso afete a circulação anterior os sintomas incluem disfasia, perda de memória, hemiparesia e/ou distúrbios hemissensoriais, paralisia facial e amaurose fugaz, enquanto que os eventos isquémicos na circulação posterior podem levar a hemianopia, vertigem, ataxia e diplopia (46,47). Por sua vez, o AVC isquémico ocorre quando há uma interrupção prolongada do fluxo sanguíneo no cérebro provocando danos irreversíveis. Os sintomas são mais severos e repentinos e existe maior probabilidade de provocar morte ou incapacidade (46).

### **2.3.3 Doença Arterial Periférica**

A Doença Arterial Periférica é uma manifestação comum da aterosclerose ao nível das artérias periféricas que afeta, geralmente, as extremidades inferiores. Apesar da

elevada prevalência, a Doença Arterial Periférica é muitas vezes subdiagnosticada (48). As formas mais prevalentes são ao nível do segmento arterial aorto-íliaco, femoropoplíteio e infrapoplíteio (49).

A claudicação intermitente é um importante indicador de Doença Arterial Periférica, contudo, apenas 10% dos doentes com Doença Arterial Periférica apresentam sintomas de claudicação intermitente (48,49). A claudicação intermitente é causada pelo processo aterosclerótico ao nível das artérias dos membros inferiores e a sintomatologia decorre da redução do fluxo sanguíneo na região, levando a isquemia. Caracteriza-se pela presença de dor, câibras e/ou fraqueza nos músculos das pernas que ocorre durante a atividade física e alivia com repouso (48,49).

O diagnóstico desta patologia estabelece-se através da combinação dos dados da avaliação clínica, exames não-invasivos e testes imagiológicos. A avaliação clínica consiste na avaliação dos sintomas do doente e na análise da presença de fatores de risco cardiovasculares, como o tabagismo, diabetes ou HTA (49). Os testes não invasivos podem incluir a medição do índice tornozelo braquial e o *pulse volume recording*. Os testes imagiológicos também podem ser utilizados para fazer a confirmação do diagnóstico e para determinar a localização e gravidade do bloqueio arterial. Podem incluir angiografia por ressonância magnética ou angiotomografia (49). A consequência mais grave da Doença Arterial Periférica é a isquémica severa que pode levar à necessidade de amputação do membro. É importante reconhecer e tratar o mais cedo possível esta patologia, de forma a prevenir ou minimizar complicações (49).

#### **2.3.4 Doença Renal Crónica**

O processo aterosclerótico ao nível das artérias renais pode levar à estenose local, o que a longo prazo compromete o aporte sanguíneo renal levando a uma diminuição da função renal (50). Este fenómeno provoca a diminuição do aporte de oxigénio e de nutrientes ao tecido renal, levando a isquemia e hipoxia prolongada, que desencadeiam dano ao nível das células renais (50).

A Doença Aterosclerótica contribui para o desenvolvimento de hipertensão arterial (50,51). Os vasos sanguíneos renais são frágeis e sofrem dano quando expostos ao stress hemodinâmico prolongado devido à hipertensão arterial. Assim, a função glomerular fica comprometida, sendo que os capilares glomerulares se tornam mais permeáveis e permitem a passagem de proteínas para a urina. A proteinúria persistente é

um sinal de doença renal crônica (51). A hipertensão arterial estimula ainda o eixo renina-angiotensina-aldosterona, no qual é produzida a angiotensina II que provoca vasoconstrição e promove inflamação e fibrose a nível renal (51).

## **2.4 Fatores de risco e o seu impacto**

A Doença Aterosclerótica apresenta etiologia multifatorial. A formação da placa aterosclerótica resulta da lesão endotelial provocada por múltiplos fatores de risco, dos quais se destacam: a hipercolesterolemia (c-LDL), a diabetes *mellitus*, a hipertensão, o tabagismo, a idade (homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 55 anos), o sedentarismo, a história familiar, a obesidade, a alimentação rica em gorduras, determinadas doenças inflamatórias e mutações genéticas específicas (2,8,9). Atualmente, com o aumento das opções terapêuticas disponíveis e alterações ao nível do estilo de vida é possível modificar determinados fatores de risco com efeito clínico benéfico notório na prevenção e progressão desta patologia (1).

### **2.4.1 Dislipidemia**

A dislipidemia é uma condição que se caracteriza pela presença de níveis anormais de lípidos na circulação sanguínea, em específico de colesterol e triglicéridos (52). Esta condição representa um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de Doença Aterosclerótica na medida em que contribui para a deposição lipídica a nível da parede arterial (45,52).

Uma análise de rotina ao perfil lipídico inclui os valores de colesterol total, c-LDL, colesterol HDL (c-HDL) e triglicéridos. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado de forma consistente uma relação linear entre a magnitude e duração da exposição a níveis elevados de c-LDL e o risco aterosclerótico (53,54). Estes dados comprovam a ideia de que as partículas de LDL têm um efeito causal e cumulativo na progressão da Doença Aterosclerótica (52).

Os níveis elevados de c-LDL em circulação promovem a deposição destas partículas na parede arterial, onde se vão acumular, especialmente em zonas onde já existe dano e inflamação, dando origem a todo o processo aterosclerótico previamente descrito, culminando na formação da placa de ateroma (5,52).

## **2.4.2 Tabagismo**

O tabagismo representa um dos mais importantes fatores de riscos modificáveis no desenvolvimento de Doença Aterosclerótica. O tabagismo afeta todas as fases do processo aterosclerótico, desde a disfunção endotelial até à ocorrência de eventos clínicos agudos (55). Vários estudos epidemiológicos comprovam que tanto a exposição ativa como passiva ao fumo do tabaco predis põem a diversos eventos cardiovasculares (56,57).

O fumo do tabaco contribuí para uma das mais precoces manifestações do início do processo aterosclerótico: a disfunção vasomotora. Estudos realizados em humanos e animais demonstraram que a exposição ao fumo do tabaco está associada a uma diminuição da função vasodilatadora através de mecanismos de stress oxidativo (58,59). Da exposição ao fumo do tabaco decorre uma diminuição do NO, comprometendo assim a função vasorreguladora endotelial. Este composto, como já revisto, intervém ainda na regulação da inflamação, adesão leucocitária, ativação plaquetária e trombose. Assim, uma alteração a nível da biossíntese do NO pode traduzir-se em efeitos promotores da iniciação e progressão da aterosclerose (19,58).

A inflamação é um mecanismo essencial para a iniciação e evolução do mecanismo aterosclerótico. Em fumadores, o valor de leucócitos no sangue periférico é superior em cerca de 20%-25% observando-se, ainda, um aumento de vários biomarcadores inflamatórios, entre eles a proteína C-reativa, IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (60-62).

Outro dos mecanismos através do qual o fumo do tabaco contribui para o processo aterosclerótico é através do seu efeito no perfil lipídico. Os fumadores apresentam valores significativamente mais elevados de colesterol sérico, triglicéridos e c-LDL, apresentando valores inferiores de c-HDL comparativamente a não fumadores (63,64). Em indivíduos fumadores observam-se, ainda, alterações ao nível das plaquetas, que se encontram aumentadas e mais estimuladas para se agregarem favorecendo a formação de trombos (65).

## **2.4.3 Diabetes Mellitus**

Tanto a diabetes tipo I como a diabetes tipo II são potentes fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. A dislipidemia, a hiperglicemia, o stress oxidativo e o aumento dos processos inflamatórios nos doentes diabéticos são os principais fatores associados ao risco aterosclerótico aumentado nestes doentes (6,66). Dados recentes

sugerem que os doentes diabéticos apresentam um aumento de cerca de 11% de mortalidade cardiovascular (67,68) .

Ao nível da dislipidemia, uma das relações mais estudadas é o nível de “*small dense LDL*” (sdLDL), um fator de risco conhecido para a Doença Aterosclerótica, em doentes diabéticos (69). As sdLDL são moléculas LDL que sofreram alterações ao nível das suas características físico-químicas, sofrendo um aumento de densidade, uma diminuição do tamanho e adquirindo carga negativa, o que lhes confere potencial aterogénico (69).

O risco de complicações cardiovasculares em doentes diabéticos previamente expostos a níveis elevados de glucose por determinados períodos é conhecido por “memória metabólica” ou “*legacy effect*” (70). Este efeito tem origem num mecanismo onde ocorre a formação de Produtos Finais de Glicosilação Avançada (PGAs) face a níveis elevados de glucose no sangue. Estes compostos são difíceis de metabolizar, o que leva à sua acumulação em doentes que controlam de forma incorreta os valores de glucose sanguínea, podendo assim favorecer a progressão da doença vascular (70). A DM está associada ao aumento da produção de ROS e à redução dos sistemas de anti-oxidação. Concentrações intracelulares de glucose elevadas levam a um aumento do fluxo das vias metabólicas celulares, tais como a fosforilação oxidativa, que pode resultar numa sobreprodução de ROS (70,71).

Adicionalmente, a resistência à insulina, característica dos doentes com diabetes tipo II, desencadeia um mecanismo compensatório de sobreprodução dessa hormona, que passa a estar aumentada em circulação (72). Este aumento encontra-se associado a diversas anormalidades metabólicas, como a dislipidemia e o aumento de biomarcadores inflamatórios, contribuindo para o processo aterosclerótico (72).

De um modo geral, a combinação dos diferentes fenómenos biológicos observáveis em doentes diabéticos, como a hiperglicemia, resistência à insulina, inflamação, stress oxidativo, dislipidemia e o efeito dos PGAs promovem a iniciação, progressão e complicações da Doença Aterosclerótica (66). Neste sentido, a gestão da diabetes, através de modificações do estilo de vida, controlo da glicémia e terapêutica apropriada é crucial para reduzir o risco aterosclerótico e as complicações cardiovasculares associadas nestes doentes (6).

#### **2.4.4 Hipertensão Arterial**

A hipertensão é uma condição prevalente que afeta cerca de 22% da população europeia, na qual Portugal se encontra nos países com maior prevalência desta condição (73). Vários estudos epidemiológicos identificaram a hipertensão como um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular modificável, contribuindo para 48% de todos os AVCs e 18% dos eventos coronários (74).

Pensa-se que a hipertensão cause um estreitamento a nível da parede arterial, e desse modo contribua para o desenvolvimento das placas de ateroma tornando-as vulneráveis à rutura, no entanto os mecanismos por detrás deste processo ainda não se encontram suficientemente elucidados (75).

De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC), a hipertensão define-se a partir de valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) entre os 140-159 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) entre 90-99 mmHg (76). Observa-se uma associação linear entre o valor da pressão arterial (PA) e a ocorrência de eventos cardiovasculares (77). A pressão arterial é categorizada de forma generalizada em ótima, normal, normal-alta ou hipertensão, de acordo com os seus valores (76). Existe uma associação positiva entre o aumento da PA e a prevalência de calcificação arterial coronária, bem como da incidência eventos cardiovasculares associados a processos ateroscleróticos (76).

#### **2.4.5 Anomalias genéticas**

Apesar dos fatores ambientais, como a alimentação e o tabagismo desempenharem um papel crucial no desenvolvimento da Doença Aterosclerótica, os fatores genéticos também são importantes determinantes do risco aterosclerótico (6). Atualmente, com o avanço tecnológico tem sido possível identificar um grande número de genes e polimorfismos genéticos associados à Doença Aterosclerótica (6).

A hipercolesterolemia familiar é um distúrbio autossómico dominante responsável pelo aumento dos níveis de c-LDL no plasma, no qual se observa um défice de recetores LDL e várias mutações no gene LDLR, sendo que a frequência desta anomalia genética é de 1 em cada 1 000 000 doentes (78). Os doentes que apresentam esta anomalia têm apenas 50% do número normal de recetores LDL hepáticos (78). As deficiências ao nível do transporte das lipoproteínas resultam numa absorção elevada de colesterol. Por exemplo, mutações no gene APOB-100 o qual codifica a apolipoproteína B-100, provocam redução da ligação desta aos recetores LDL diminuindo a *clearance* do

c-LDL plasmático (79). Também mutações no gene PCSK9 resultam no aumento dos níveis de c-LDL. O gene PCSK9 codifica a NARC-1 (“*neural apoptosis regulated convertase 1*”), uma enzima com elevada expressão hepática e que está envolvida na homeostase do colesterol (80).

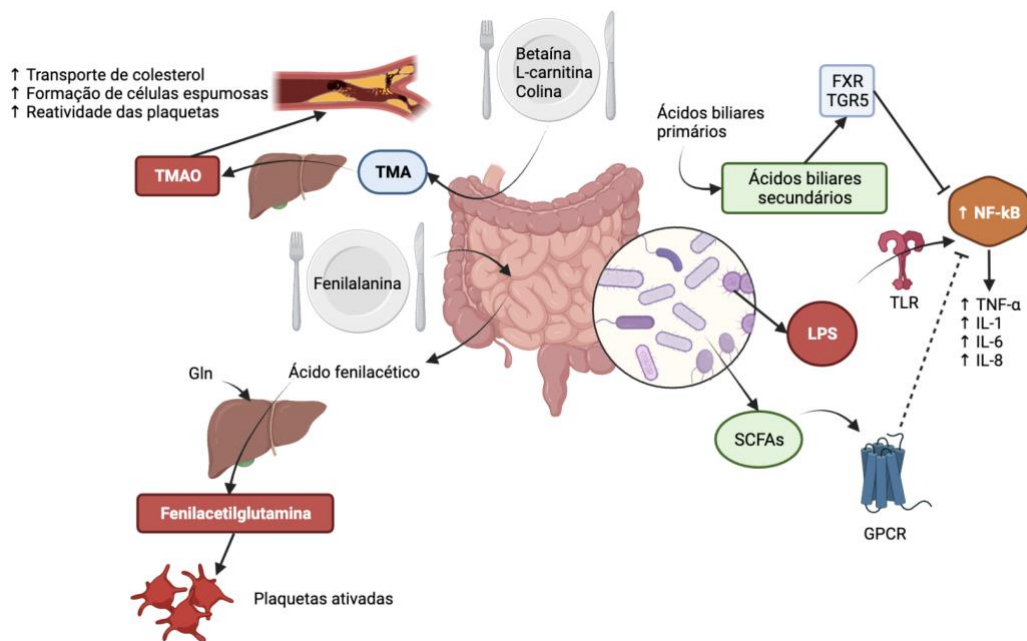
#### **2.4.6 Outros fatores de risco**

Para além dos fatores de risco tradicionais, acima referidos, uma série de outros fatores contribuem para o desenvolvimento de Doença Aterosclerótica, através de diferentes mecanismos (6,7,81). A exposição crónica a fatores de stress ambientais, como má alimentação, sedentarismo, poluição do ar, o ruído, a privação do sono e o stress psicossocial afetam várias vias envolvidas no desenvolvimento da Doença Aterosclerótica, apresentando-se como fatores de risco não tradicionais (81). Outros fatores associados ao risco aterosclerótico são a composição corporal, a força muscular e a microbiota intestinal, que atualmente tem sido reconhecida como um dos maiores determinantes da saúde cardiovascular (81). A evidência destaca que estes mecanismos se sobrepõem, traduzindo-se em efeitos ao nível das vias inflamatórias, sinalização endócrina, função nervosa autónoma e autofagia (81).

##### **2.4.6.1 O microbioma intestinal**

O microbioma intestinal desempenha um papel crucial na manutenção da homeostasia e recentemente tem sido destacada a sua influência na saúde cardiovascular, nomeadamente no desenvolvimento da Doença Aterosclerótica (82). A disbiose é um fenómeno que se caracteriza pelo desequilíbrio do microbioma intestinal e que foi observado em indivíduos com aterosclerose, os quais apresentavam abundância de actinobactérias e redução de bactérias produtoras de butirato quando comparados com controlos saudáveis (83).

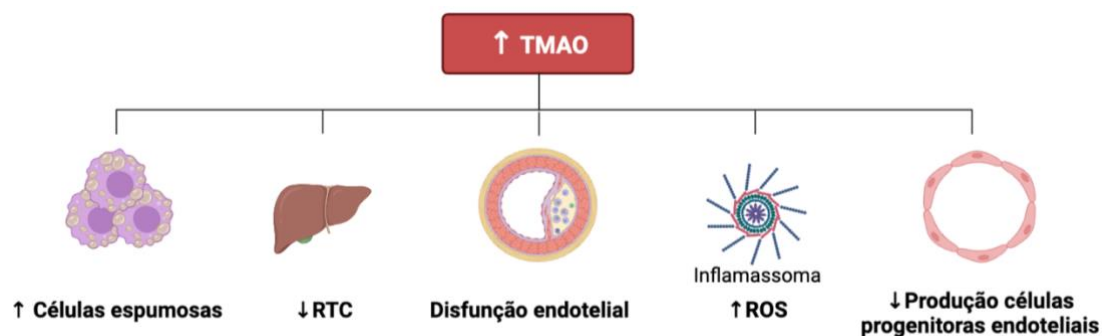
Metabolitos como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), ácidos biliares secundários, lipopolissacáridos (LPS), *short chain fatty acids* (SCFAs) e a fenilacetilglutamina estão envolvidos em vias metabólicas ao nível da microbiota intestinal que contribuem para a progressão e desenvolvimento da aterosclerose, como



**Figura 3 - Principais mecanismos fisiológicos ao nível da microbiota intestinal que desencadeiam doença cardiovascular.** Adaptado de Al Samarraie A et al., 2023, (82) (Figura criada com BioRender.com).

O TMAO encontra-se diretamente envolvido no desenvolvimento e progressão da Doença Aterosclerótica (82). Este metabolito forma-se a partir de uma série de modificações enzimáticas. Primeiramente, a L-carnitina, a colina e a betaina presentes em alimentos como ovos, carnes vermelhas e o peixe são convertidas em trimetilamina (TMA) ao nível da microbiota intestinal. Posteriormente a TMA é transportada para o fígado onde é metabolizada a TMAO pela enzima FMO<sub>3</sub> (82,84). Cerca de 95% do TMAO formado sofre eliminação a nível renal, contudo, perturbações neste mecanismo metabólico como alterações alimentares ou no funcionamento renal ou hepático podem fazer aumentar os níveis deste metabolito no organismo, contribuindo para complicações associadas à Doença Aterosclerótica (85). Existem cinco mecanismos propostos para explicar a relação entre o TMAO e a Doença Aterosclerótica: o aumento da migração de macrófagos e da formação de células espumosas, a inibição do transporte reverso do

colesterol e da secreção de ácidos biliares, a promoção do stress oxidativo e a supressão da produção de células progenitoras endoteliais, como ilustrado na **Figura 4** (82,85).



**Figura 4 - Mecanismos propostos para a associação entre a N-óxido de trimetilamina (TMAO) e a Doença Aterosclerótica.** Adaptado de Griendling KK et al., 2023, (82), (Figura criada com BioRender.com).

Os ácidos biliares primários são sintetizados a nível hepático a partir do colesterol e conjugados com a glicina para formar o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico. Posteriormente, são desconjugados pela microbiota intestinal ao nível do íleo distal formando-se ácidos biliares secundários (82,86). Os ácidos biliares secundários vão ajudar a absorver lípidos e vitaminas lipossolúveis e ativam dois recetores importantes, o FXR e o TGR5, que regulam o metabolismo da glicose e do colesterol e apresentam propriedades anti-inflamatórias pois inibem as vias pró-inflamatórias associadas ao mecanismo aterosclerótico (82,87). Foi demonstrado que a inibição destes recetores está associada a uma exacerbação da formação da placa de ateroma o que permitiu realçar o seu papel benéfico no controlo da Doença Aterosclerótica (82).

De forma semelhante ao TMAO, os LPS são compostos presentes na membrana externa das bactérias Gram-negativas e são endotoxinas implicadas na patogénese da Doença Aterosclerótica (82,88). Estas endotoxinas são reconhecidas pelo recetor TLR4 do sistema imunitário inato o que desencadeia um estado pró-inflamatório que se caracteriza pela produção e secreção de uma série de citocinas e quimiocinas (88). Outros recetores como o LBP, MD-2 e CD14 também reconhecem o LPS e ativam vias pró-inflamatórias (82). Assim, ocorre uma indução da disfunção endotelial e aumento do stress oxidativo o que contribui para o mecanismo aterosclerótico (82).

Contrariamente ao TMAO e aos LPS os SCFAs, nomeadamente o acetato, butirato e propionato são compostos produzidos por bactérias intestinais através da digestão de carboidratos complexos que apresentam um efeito protetor contra a aterosclerose através da modelação do sistema imunitário (82). Os SCFAs promovem a produção de células T

reguladoras, suprimem as histonas desacetilases (HDACs) e inibem vias inflamatórias, nomeadamente a ativação do NF- $\kappa$ B e a produção de citocinas pró-inflamatórias (89). Os SCFAs também aumentam a estabilidade da barreira intestinal e protegem-na contra agentes patogénicos, o que contribui para as propriedades anti-ateroscleróticas destes compostos (82,89).

A fenilacetilglutamina (PAGln) é um metabolito derivado da fenilalanina, recentemente descoberto, e que tem vindo a demonstrar uma associação positiva face ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (82,90). A atividade microbiana que envolve o gene *porA* facilita a conversão da fenilalanina em ácido fenilacético, que é metabolizado no fígado para formar PAGln. A PAGln encontra-se correlacionada com o desenvolvimento de progressão da Doença Aterosclerótica e a mortalidade geral em doentes com DRC (82,91). Uma série de mecanismos têm sido propostos para explicar esta associação e tem sido demonstrado que a PAGln aumenta a ativação plaquetária levando a um risco aumentado de trombose e Doença Aterosclerótica (92). Este metabolito também interfere com uma série de recetores acoplados à proteína-G, mais especificamente os recetores  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B e  $\beta$ 2 adrenérgicos (82,92). O carvedilol, um bloqueador  $\beta$  demonstrou inibir os efeitos pró-trombóticos da PAGln. Em suma, a PAGln influencia o desenvolvimento da Doença Aterosclerótica ao acelerar a formação de trombos e a oclusão venosa (82).

Para além dos mecanismos fisiológicos anteriormente descritos, o microbioma intestinal também tem influência numa série de fatores de risco para a Doença Aterosclerótica tais como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia (82).

# 3 Prevenção e terapêutica da Doença Aterosclerótica

## 3.1 Alteração dos fatores de risco modificáveis

Sendo a Doença Aterosclerótica uma das principais doenças cardiovasculares em todo o mundo o interesse na sua prevenção e tratamento tem vindo a aumentar ao longo dos anos (1). A prevenção assenta num conjunto de ações, a nível individual ou populacional, que visam eliminar ou minimizar o impacto da Doença Aterosclerótica nos indivíduos (6). Cada vez mais os doentes sobrevivem ao primeiro evento cardiovascular e correm um elevado risco de recorrência. Adicionalmente, a prevalência de fatores de risco como a diabetes, a obesidade e a hipertensão têm vindo a aumentar (42). Nesse sentido, é indiscutível a importância da prevenção da Doença Aterosclerótica, e das doenças cardiovasculares em geral, através da promoção de hábitos e estilos de vida saudáveis para combater o aumento dos fatores de risco cardiovasculares (53).

### 3.1.1 Avaliação do risco total cardiovascular

De acordo com as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) o risco cardiovascular refere-se à probabilidade de uma pessoa desenvolver um evento cardiovascular de natureza aterosclerótica durante um período definido (6). O risco total de Doença Cardiovascular expressa o efeito de vários fatores de risco associados nessa mesma estimativa de risco. Todas as *guidelines* atuais sobre a prevenção da Doença Aterosclerótica recomendam que se avalie o risco total cardiovascular, sendo que a prevenção será tanto mais intensa quanto maior for o risco (6,7,43,53).

### 3.1.2 Alterações no estilo de vida

As alterações no estilo de vida são essenciais para combater os fatores de risco modificáveis, contribuindo para a prevenção e tratamento da Doença Aterosclerótica (6,42). É fundamental que o doente entenda o benefício das alterações no estilo de vida e que seja encorajado à adesão à terapêutica como formas de prevenir e tratar a Doença Aterosclerótica (6).

#### 3.1.2.1 Atividade e exercício físico

A prática regular de atividade física contribui para a prevenção e tratamento da Doença Aterosclerótica, contribuindo para a diminuição da pressão arterial, diminuição

do peso corporal e melhorando o perfil lipídico (7). É recomendada a prática de exercício físico aeróbico de intensidade moderada com duração de, pelo menos, 150 minutos, ou de intensidade elevada com duração de, pelo menos 75 minutos, uma vez por semana (6). Algumas atividades como caminhadas, andar de bicicleta ou praticar natação permitem atingir estes objetivos (6).

### 3.1.2.2 Alimentação e consumo de álcool

Uma dieta saudável e equilibrada é fundamental para reduzir o risco de aterosclerose (7). Recomenda-se uma dieta rica em frutas, vegetais, leguminosas e frutos secos e com baixo teor em gorduras saturadas e trans, sal e açúcares adicionados. Também é recomendado limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas (7). A dieta Mediterrânea (ou outra semelhante) é aconselhada para atingir os objetivos nutricionais recomendados, permitindo diminuir o risco cardiovascular. Recomenda-se ainda, a substituição das gorduras saturadas pelas insaturadas, e a redução da ingestão de sal (7,93).

Em suma, as *guidelines* mais recentes sobre a prevenção e tratamento da Doença Aterosclerótica apresentam as seguintes recomendações para uma dieta saudável (6,7):

- Adotar um padrão alimentar com maior consumo de alimentos derivados de plantas e menos de animais;
- Os ácidos gordos saturados devem constituir <10% do aporte energético total, devendo ser substituídos pelos ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs) e hidratos de carbono de cereais integrais;
- Ácidos gordos insaturados trans devem ser consumidos o mínimo possível, sendo que nenhuns devem ser provenientes de alimentos processados;
- O consumo total de sal diário deve ser <5 g;
- Consumir entre 30 a 40 g de fibra por dia, preferencialmente provenientes de cereais integrais;
- Consumir  $\geq 200$  g de fruta por dia ( $\geq 2$ -3 porções);
- Consumir  $\geq 200$  g de vegetais por dia ( $\geq 2$ -3 porções);
- O consumo de carnes vermelhas deve ser reduzido para um máximo de 350-500 g por semana, minimizando, em particular, as carnes processadas;
- Consumir peixe 1 a 2 vezes por semana, em particular peixes gordos;
- Consumir 30 g de frutos secos sem sal por dia;

- O consumo de álcool deve ser limitado a um máximo de 100 g por semana;
- Bebidas com açúcares adicionados, como refrigerantes e sumos de fruta devem ser evitadas.

### 3.1.2.3 Composição e peso corporal

Manter o peso corporal dentro dos padrões considerados saudáveis pode reduzir o risco de desenvolver Doença Aterosclerótica (6). De acordo com a OMS, é possível atribuir uma classificação ao peso corporal com base no índice de massa corporal (IMC), como apresentado na **Tabela 1** (94).

**Tabela 1 – Classificação do peso corporal baseado no IMC.**

Adultos (>18 anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso Baixo	<18,5
Peso Normal	18,5 - 24,9
Excesso de peso	25,0 - 29,9
Obesidade	≥30,0
Grau 1	30,0 – 34,9
Grau 2	35,0 – 39,9
Grau 3	≥40

Para além do IMC, o perímetro abdominal também é um indicador importante para avaliar o risco cardiovascular. De acordo com a classificação da WHO, recomenda-se o representado na **Tabela 2** (6,95):

**Tabela 2 – Medidas a recomendar de acordo com o perímetro abdominal.**

Perímetro Abdominal (cm)		Medidas a recomendar
Homens	Mulheres	
≥94	≥80	Sem qualquer aumento de peso adicional
≥102	≥88	Redução de peso

Para pessoas que se encontrem em excesso de peso ou obesidade o objetivo é a redução do peso corporal, permitindo assim, reduzir a pressão arterial, dislipidemia e o risco de DM tipo 2, contribuindo para a diminuição do risco cardiovascular (6). Para a perda de peso, recomenda-se a manutenção de uma dieta hipocalórica, equilibrada e saudável (6). Existem alguns medicamentos aprovados na Europa como auxiliares na perda de peso, como orlistato, naltrexona/bupropiona e liraglutido em doses elevadas. Estes medicamentos podem complementar as alterações no estilo de vida, ainda que por vezes, com efeitos secundários associados (6,96). Para doentes com obesidade extrema a cirurgia bariátrica constitui um tratamento eficaz com resultados impacto benéfico na redução do risco cardiovascular (6).

#### **3.1.2.4 Intervenções psicossociais**

Os doentes que apresentam perturbações do foro psicológico necessitam de atenção e suporte adicional no que concerne à adesão às alterações no estilo de vida e terapêutica (6). A alteração de um estilo de vida pouco saudável através de medidas como cessação tabágica, prática de exercício físico regular e implementação de uma dieta equilibrada contribuem para a diminuição do risco cardiovascular e melhoram a saúde mental (6,97). As perturbações mentais estão ainda associadas a um maior risco cardiovascular e pior prognóstico. Assim, nos doentes com Doença Aterosclerótica que apresentem sintomas de stress deve ser considerada a referenciação para consultas de psicoterapia para gestão do stress como forma de melhorar os efeitos cardiovasculares e reduzir a sintomatologia decorrente do stress (6).

Diversos estudos mostram que o tratamento ou remissão da depressão reduz o risco de doença cardiovascular (98,99). Em doentes com Doença Cardíaca Crónica e depressão *major* moderada a severa poderá considerar-se terapêutica farmacológica antidepressiva com um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) (6).

#### **3.1.2.5 Cessação tabágica**

A cessação tabágica é possivelmente a medida de prevenção mais eficaz traduzindo-se numa redução substancial de mortalidade e de EAMs de repetição (6). O tempo de vida livre de doença cardiovascular aumenta substancialmente em todas as faixas etárias aquando da cessação tabágica. Assim, recomenda-se a todos os fumadores que deixem de fumar e que evitem o tabagismo passivo (6). É expectável que alguns fumadores ao deixar de fumar sofram um aumento de peso corporal de cerca de 5 kg,

contudo, a cessação tabágica deve ser recomendada apesar desta consequência uma vez que os benefícios são superiores a qualquer risco decorrente do possível aumento de peso (6). As estratégias para ajudar os fumadores a cessar o consumo de tabaco devem ter por base o aconselhamento comportamental, de forma a aumentar a motivação, ao qual se pode associar a intervenção farmacológica com o objetivo de reduzir o efeito de reforço da nicotina e os sintomas de abstinência associados (6,100).

As terapêuticas disponíveis incluem terapêutica de substituição nicotínica (TSN), bupropiom, vareniclina e citisina que podem ser usados em monoterapia ou associação (101). A TSN permite a administração de nicotina numa quantidade que consegue evitar sintomas como irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, disforia, aumento do apetite, ganho de peso e perturbações do sono decorrentes da abstinência (101). Existem diversas formulações disponíveis e o doente deve optar por aquela que lhe permita melhor adesão ao tratamento, das quais sistemas transdérmicos, gomas para mascar, comprimidos sublinguais e para chupar bem como soluções para pulverização bucal (101,102). A evidência mais recente sugere que pode ser mais eficaz a associação de formulações. O sistema transdérmico permite o aporte de nicotina durante o dia ao qual pode ser associado uma formulação de absorção rápida para alívio pontual dos sintomas de abstinência (101,102).

A vareniclina e a citisina são agonistas parciais dos recetores  $\alpha$ -4  $\beta$ -2 colinérgicos nicotínicos e atuam através da diminuição dos sintomas de abstinência. A dose deve sofrer aumentos graduais, de forma a minimizar os efeitos gastrointestinais, especialmente as náuseas (102). O bupropiom é um inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina e agonista dos recetores nicotínicos, com efeito no alívio dos sintomas de abstinência e redução do efeito de recompensa e anseio de consumo (101,102).

Os cigarros eletrónicos simulam os cigarros convencionais. São dispositivos eletrónicos a partir dos quais um líquido, contendo ou não nicotina, é vaporizado. Estes dispositivos permitem o aporte de nicotina sem a maioria dos químicos presentes no tabaco, sendo provavelmente menos prejudiciais para a saúde (102). Alguma evidência recente demonstra que estes dispositivos podem ser eficazes na cessação tabágica, contudo os dados de segurança disponíveis ainda são limitados. Para além destes, o uso de tabaco aquecido também deve ser desencorajado (101,102).

## 3.2 Prevenção farmacológica secundária

### 3.2.1 Terapêutica hipolipemiante

O evento que inicia a Doença Aterosclerótica é a retenção de c-LDL e de outras lipoproteínas ricas em colesterol na parede arterial (53). Diversos estudos mostram que a redução relativa do risco de Doença Cardiovascular é proporcional à redução absoluta do c-LDL, independentemente dos fármacos utilizado (54).

As *guidelines* mais recentes recomendam uma abordagem gradual de intensificação do tratamento para pessoas aparentemente saudáveis que apresentem risco cardiovascular alto ou muito alto, bem como para doentes com Doença Aterosclerótica estabelecida e/ou DM, tendo em conta o risco cardiovascular, o benefício do tratamento, a alteração dos fatores de risco, comorbilidades e a preferência do doente (6,53). Tendo em conta que determinados fármacos podem não estar disponíveis ou não ser bem tolerados pelo doente o foco do tratamento deve ser atingir os níveis de c-LDL o mais perto possível dos valores recomendados. Os objetivos terapêuticos recomendados para a redução do c-LDL encontram-se descritos na **Tabela 3** (6,53).

**Tabela 3 – Objetivos terapêuticos recomendados para a redução do c-LDL.**

Nível de risco cardiovascular	Objetivo terapêutico
<b>Muito Elevado</b> (Doentes com Doença Aterosclerótica estabelecida ou Diabetes com lesão nos órgãos)	Regime terapêutico que atinja uma redução do c-LDL $\geq 50\%$ a partir do valor basal e um c-LDL alvo $< 1,4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL). Em alguns casos $< 1,0$ mmol/L ( $< 40$ mg/dL) pode ser desejável (doentes com doença aterosclerótica que sofreram um segundo evento vascular em 2 anos enquanto tomavam a dose máxima de estatinas).
<b>Elevado</b> (Doentes com vários fatores de risco, como HTA, fumadores ou DRC)	Regime terapêutico que atinja uma redução do c-LDL $\geq 50\%$ a partir do valor basal e um c-LDL alvo $< 1,8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL).

<b>Moderado</b> (Doentes com um ou dois fatores de risco, tais como idade, história familiar ou hipertensão moderada)	Regime terapêutico que atinja uma redução do c-LDL < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL).
<b>Baixo</b> (Nenhum ou mínimos fatores de risco)	Regime terapêutico que atinja uma redução do c-LDL < 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL).

Antes de iniciar a terapêutica hipolipemiante é necessário excluir a presença de dislipidemia secundária a outras condições, na medida em que o tratamento da patologia base poderá resolver a dislipidemia sem recurso à terapêutica (53). Esta situação é particularmente relevante em casos de hipotireoidismo. Outras situações que podem provocar alterações no perfil lipídico levando a dislipidemias secundárias são o consumo abusivo de álcool, DM, Síndrome de Cushing, patologias hepáticas ou renais bem como alguns fármacos como os corticosteroides (53,103).

As terapêuticas farmacológicas atualmente disponíveis para o tratamento da dislipidemia incluem: inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA); fibratos; sequestradores dos ácidos biliares; inibidores seletivos da absorção do colesterol (ex: ezetimiba) e inibidores PCSK9. A redução esperada no c-LDL como resposta aos diferentes fármacos encontra-se sintetizada na **Tabela 4** (53).

**Tabela 4 - Intensidade dos tratamentos hipolipemiantes.**

<b>Terapêutica</b>	<b>Redução média de c-LDL</b>
Estatina de moderada intensidade	≈ 30%
Estatina de elevada intensidade	≈ 50%
Estatina de elevada intensidade + Ezetimiba	≈ 65%
Inibidor PCSK9	≈ 60%
Inibidor PCSK9 + Estatina de elevada intensidade	≈ 75%
Inibidor PCSK9 + Estatina de elevada intensidade + Ezetimiba	≈ 85%

De acordo com as orientações atuais pode propor-se o seguinte esquema para a gestão de doentes com dislipidemia (6,53):

- Avaliar o risco CV global do indivíduo;
  - Determinar os objetivos da terapêutica de acordo com o risco presente;
  - Envolver o doente nas decisões sobre a gestão do risco CV;
  - Escolher um regime de estatinas e, quando necessário, de terapêuticas adicionais (ezetimiba, inibidores da PCSK9) que possam cumprir os objetivos da terapêutica (percentagem e valor absoluto);
- A resposta à terapêutica com estatinas é variável, pelo que pode ser necessário reforçar a titulação da dose de estatinas antes de iniciar as terapêuticas hipolipemiantes adicionais.

Em geral, critérios apresentados são os que devem ser seguidos, contudo, fatores como medicação concomitante, o estado clínico do doente, tolerabilidade farmacológica e custo dos fármacos devem considerados na escolha final do fármaco e da dosagem (53).

### **3.2.1.1 Inibidores da HMG-CoA - Estatinas**

As estatinas reduzem o c-LDL e consequentemente o risco cardiovascular, com efeito comprovado na diminuição da morbilidade e mortalidade da Doença Aterosclerótica (6,53). Também diminuem o valor dos triglicéridos podendo reduzir o risco de pancreatite. São o fármaco de primeira linha em doentes com risco aumentado de Doença Aterosclerótica (6,53).

As estatinas são inibidores competitivos da atividade da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela produção de colesterol, presente no fígado. Assim, promovem a diminuição da síntese de colesterol a nível hepático (103,104). A redução da concentração intracelular de colesterol induz um aumento da expressão de LDLR à superfície dos hepatócitos o que resulta no aumento da captação de c-LDL do sangue diminuindo a concentração plasmática de c-LDL no sangue e de outras lipoproteínas contendo apoB, incluindo partículas ricas em triglicéridos (103–105). O grau de redução de c-LDL é dose-dependente e varia entre as diferentes estatinas, como descrito na **Tabela 5** (53,103,105).

**Tabela 5 – Estatinas de alta, moderada e baixa intensidade.**

<b>Alta intensidade</b>	<b>Moderada intensidade</b>	<b>Baixa intensidade</b>
Atorvastatina 40 – 80 mg	Atorvastatina 10 – 20 mg	Sinvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20 – 40 mg	Rosuvastatina 5 – 10 mg	Pravastatina 10 – 20 mg
	Sinvastatina 20 – 40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 20 – 80 mg	Fluvastatina 20 – 40 mg
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
	Fluvastatina 40 mg	
	Pitavastatina 2 – 4 mg	

Esta classe de fármacos é geralmente, bem tolerada, sendo a miopatia o efeito adverso com maior relevância clínica. Apesar de cerca de 5 – 10% dos doentes sob terapêutica com estatinas relatar mialgia, a maioria dos casos não é devida às estatinas (106,107). O risco de miopatia pode ser minimizado evitando interações farmacológicas. A rabdomiólise é um efeito secundário extremamente raro. Outros efeitos a considerar ocorrem a nível da homeostasia da glucose, podendo ocorrer aumento da glucose sanguínea e dos níveis de HbA1c na fase inicial do tratamento (107). Estes efeitos são dose-dependentes e estão associados a um possível ligeiro aumento de peso. Ainda assim, o benefício terapêutico das estatinas ultrapassa os riscos para a maioria dos doentes (53,107). Tendo em conta que as estatinas são fármacos de longa utilização deve ser prestada particular atenção às interações farmacológicas possíveis (53).

### **3.2.1.2 Inibidores da absorção do colesterol (Ezetimiba)**

A ezetimiba é o primeiro fármaco hipolipemiante que inibe a absorção intestinal do colesterol proveniente da alimentação sem afetar a absorção de nutrientes lipossolúveis (53,108). Este fármaco inibe a absorção de colesterol ao nível do intestino delgado através da interação com a proteína Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), reduzindo a quantidade de colesterol que atinge o fígado. Em resposta ao aporte diminuído de colesterol o fígado vai regular positivamente a expressão de LDLR, o que leva ao aumento da *clearance* de c-LDL do sangue (108).

Os dados provenientes de ensaios aleatorizados suportam a utilização de ezetimiba como terapêutica de segunda linha em associação com estatinas nos casos em que o objetivo terapêutico não é alcançado com a administração da dose máxima tolerada de estatinas ou nos casos em que as estatinas não podem ser prescritas (53,54). A dose recomendada é de 10 mg/dia e pode ser administrada de manhã ou à noite com ou sem alimentos (53). Não estão descritos, sob o ponto de vista clínico, efeitos significativos relacionados com a idade, gênero ou raça ao nível da farmacocinética da ezetimiba e não são necessários ajustes de dose em doentes hepáticos ligeiros ou doentes renais (53,109). A ezetimiba pode ser co-administrada com qualquer estatina em qualquer dosagem. Os efeitos adversos mais frequentes são a elevação das enzimas hepáticas e a dor muscular (53).

### **3.2.1.3 Sequestradores dos ácidos biliares**

Os fármacos mais antigos desta classe são a colestiramina e o colestipol. Mais recentemente surgiu um novo fármaco, o colesevelam (110). Os sequestradores de ácidos biliares não sofrem absorção sistémica nem são alterados pelas enzimas digestivas, pelo que o seu efeito clínico é indireto. Estes fármacos ligam-se aos ácidos biliares no intestino, prevenindo que estes sejam reabsorvidos para a circulação sanguínea (110). Assim, há um aumento da excreção dos ácidos biliares através das fezes e uma diminuição destes em circulação. Como consequência, o fígado produz mais ácidos biliares, o que requer o uso de colesterol e, conseqüentemente, diminui os níveis de colesterol em circulação (53,110). Com as doses máximas diárias de 24 g de colestiramina, 20 g de colestipol ou 4,5 g de colesevelam observou-se uma redução do c-LDL de 10-25%. O colesevelam consegue também reduzir os níveis de glucose em doentes hiperglicémicos (53).

Os sequestradores dos ácidos biliares não são fármacos de primeira linha devido ao seu perfil de segurança (53). Os efeitos adversos mais comuns são os gastrointestinais, como flatulência, obstipação, dispepsia e náuseas mesmo quando utilizados em baixas doses, restringindo a sua utilidade prática (53). Estes efeitos podem ser diminuídos através da redução das doses e da ingestão de fluídos com a administração do fármaco. Verifica-se ainda diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis e possível aumento dos níveis de triglicéridos em circulação (53). Os sequestradores de ácidos biliares apresentam interações farmacológicas graves com muitos fármacos comumente

prescritos. O colesevelam é mais bem tolerado e apresenta menos interações podendo ser administrado com estatinas e vários outros fármacos (53,111).

#### **3.2.1.4 Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)**

Recentemente tornou-se disponível uma nova classe de fármacos que tem como alvo a proteína PCSK9, envolvida no controlo dos LDLR (53). Concentrações elevadas desta proteína no plasma levam à redução de LDLR, promovendo, após ligação, o catabolismo lisossómico destes recetores, o que resulta num aumento das concentrações plasmáticas de c-LDL (112). Consequentemente, a diminuição da concentração da PCSK9 está associada à diminuição dos níveis de c-LDL em circulação (112). O mecanismo de ação dos inibidores PCSK9 relaciona-se com a diminuição dos níveis plasmáticos da PCSK9 que, por sua vez deixa de estar disponível para se ligar aos LDLR, fazendo com que aumente a expressão destes recetores à superfície celular levando à diminuição dos níveis de c-LDL em circulação (53,112).

Os principais fármacos desta classe são ambos anticorpos monoclonais humanizados, o alirocumab e evolucumab (53). Estes fármacos permitem uma redução do c-LDL acima dos 60% quer em monoterapia ou em associação com a dose máxima tolerada de uma estatina e/ou outra opção terapêutica para diminuir o colesterol, como a ezetimiba (53). Tanto o alirocumab como o evolucumab demonstraram diminuir os níveis de c-LDL em pacientes com risco cardiovascular elevado e muito elevado, incluindo aqueles com DM, reduzindo o risco de eventos decorrentes da Doença Aterosclerótica (53,113,114).

Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 são administrados por injeção subcutânea em semanas alternadas ou uma vez por mês, sendo que as doses diferem consoante o agente utilizado (53,112). A sensação de prurido no local da injeção é um dos efeitos adversos mais frequentes, bem como o aparecimento de sintomas semelhantes aos da gripe. Estes fármacos também diminuem os níveis de triglicéridos, aumentam os níveis de c-HDL e de apolipoproteína A-I e diminuem a lipoproteína(a) (112). Apesar da grande eficácia dos inibidores da PCSK9 na redução do c-LDL e dos eventos cardiovasculares, devido aos custos associados a esta terapêutica e às limitações relativas a dados de segurança a longo prazo estes fármacos parecem ser custo-efetivos apenas em doentes com risco cardiovascular muito elevado (53).

### **3.2.1.5 Lomitapida**

A lomitapida é um fármaco concebido para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, administrado por via oral (53). Atua pela inibição da proteína microsomal da transferência de triglicéridos (MTP) que transfere triglicéridos e fosfolípidos do retículo endoplasmático para a ApoB, sendo uma etapa necessária na formação das VLDL (115). A inibição desta proteína impede a formação das VLDL no fígado e de quilomicras no intestino (115). É de destacar que os efeitos deste fármaco a nível cardiovascular ainda não foram determinados (53). Como consequência do seu mecanismo de ação, a lomitapida demonstrou estar associada ao aumento dos níveis de aminotransferases, o que provavelmente reflete o aumento de gordura no fígado. Os principais efeitos adversos associados foram a nível gastrointestinal (53). Assim, a prescrição de lomitapida requer a educação cuidadosa do paciente e monitorização da função hepática durante o tratamento (53).

### **3.2.1.6 Mipomersen**

O mipomersen é um oligonucleótido anti-sense capaz de se ligar ao RNA mensageiro (mRNA) da ApoB-100, o que desencadeia a degradação seletiva das moléculas de mRNA (115). Após injeção subcutânea é transportado preferencialmente para o fígado, onde se liga a um mRNA específico e impede a tradução da ApoB. Como consequência, ocorre a redução da produção de lípidos e lipoproteínas aterogénicas como LDL e lipoproteína (a) (115,116). O mipomersen é indicado para reduzir o c-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, como complemento da dieta e de outras medicações hipolipemiantes. Atualmente o fármaco está aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) mas não pela *European Medicines Agency* (EMA) (53). Os efeitos adversos mais frequentemente observados são as reações no local de injeção. Apesar disso, a toxicidade hepática é a principal preocupação relativamente à segurança deste fármaco (53,116).

### **3.2.1.7 Fibratos**

Apesar do risco cardiovascular estar aumentado quando os valores de triglicéridos em jejum são maiores que 1,7 mmol/L (150 mg/dL), só se considera terapêutica farmacológica em pacientes de elevado risco cardiovascular com valores de triglicéridos superiores a 2,3 mmol/L (200 mg/dL) nos quais estes não podem ser reduzidos através

das medidas de alteração do estilo de vida (53). As opções farmacológicas disponíveis incluem estatinas, fibratos, inibidores da PCSK9 e ácidos gordos polinsaturados n-3 (53).

As evidências que apoiam o uso de fibratos para a redução de eventos cardiovasculares são limitadas e, devido às fortes evidências a favor do uso das estatinas, o uso destes fármacos como rotina na prevenção de eventos cardiovasculares não é recomendado (53).

### 3.2.2 Terapêutica anti-hipertensora

A hipertensão afeta mais de 150 milhões de pessoas em toda a Europa, mais de um bilhão em todo o mundo, com uma prevalência de cerca de 30 a 45% nos adultos (117). Esta condição é uma das mais importantes causas preveníveis de morte e morbidade prematuras (117). Apesar da enorme evidência sobre a efetividade da terapêutica anti-hipertensora na redução do risco e mortalidade cardiovascular, a deteção, tratamento e controlo da pressão arterial continua abaixo do desejável (118).

As orientações disponíveis sobre o tratamento da hipertensão arterial recomendam que a pressão arterial seja classificada como descrito na **Tabela 6**, baseada nos valores obtidos em consultório (119).

**Tabela 6 - Classificação dos valores da pressão arterial obtidos no consultório.**

<b>Categoria</b>	<b>Sistólica (mmHg)</b>		<b>Diastólica (mmHg)</b>
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão de grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e/ou	<90

O tratamento da hipertensão arterial envolve modificações no estilo de vida para todos os pacientes e terapêutica farmacológica para a maioria dos pacientes, principalmente aqueles com hipertensão de grau 2 ou 3 ou pacientes com hipertensão de grau 1 com elevado risco cardiovascular e/ou lesão de órgãos mediada pela hipertensão

arterial (119). Quando a terapêutica farmacológica é iniciada o objetivo é controlar a pressão arterial atingindo os valores recomendados em três meses. O primeiro passo em qualquer grupo é atingir um valor de pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg. Os objetivos são os representados na **Tabela 7** (6,76).

**Tabela 7 - Valores alvo de pressão arterial medida em consultório.**

Faixa etária	Valores alvo de pressão arterial sistólica a atingir com a instituição da terapêutica (mmHg)				
	Hipertensão	DM	DRC	DAC	AVC/AIT
18-69 anos	120-130	120-130	<140-130	120-130	120-130
	Um valor inferior é aceitável se tolerado				
≥70 anos	<140 mmHg, até 130 mmHg se tolerado				
	Um valor inferior é aceitável se tolerado				
Pressão Arterial Diastólica alvo (mmHg)	<80 para todos os doentes a realizar tratamento				

Existem cinco classes principais de fármacos para o tratamento da hipertensão arterial: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs), bloqueadores  $\beta$ , bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e diuréticos (tiazídicos e tiazídicos-like) (119). Estas cinco classes de fármacos constituem a base da terapêutica anti-hipertensora. Apesar da sua eficácia ser semelhante, existem contra-indicações absolutas e possíveis para cada classe, sendo que os diferentes fármacos podem ser preferenciais em determinadas situações específicas (6,76).

A monoterapia raramente permite atingir o controlo ótimo da pressão arterial (76). Assim, a terapêutica inicial deve ser composta pela associação de dois fármacos, com exceção de pacientes com valores de pressão arterial basais próximos dos desejáveis, nos quais poderá ser possível atingir os objetivos terapêuticos com um único fármaco. Em pacientes muito idosos (>80 anos) ou fragilizados também pode ser desejável uma redução mais suave da pressão arterial, pelo que poderá ser adequada a monoterapia (76,120). Outro aspeto a considerar na terapêutica anti-hipertensora é a adesão à terapêutica. A fraca adesão à terapêutica é uma das principais causas de insucesso no controlo da pressão arterial, e encontra-se diretamente relacionada com o número de

comprimidos a administrar, pelo que se recomenda uma terapêutica combinada num único comprimido (se disponível) preferencialmente (76).

O algoritmo recomendado para o tratamento da hipertensão arterial encontra-se esquematizado na **Figura 5** (76).



**Figura 5 – Algoritmo terapêutico para o tratamento da hipertensão arterial.** Adaptado de ESC guidelines, 2018, (76), (Esquema criado com BioRender.com).

### 3.2.2.1 Bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona (IECAs e ARAs)

Os IECAs e os ARAs são ambos fármacos que atuam no eixo renina-angiotensina-aldosterona (121). Os IECAs bloqueiam a ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II apresenta potente ação vasoconstritora, levando ao aumento da pressão arterial. Através da inibição da produção de angiotensina II, os IECAs reduzem a vasoconstrição e conseqüentemente diminuem a pressão arterial, diminuindo também a secreção de aldosterona. Alguns exemplos de fármacos desta classe incluem: lisinopril, captopril e perindopril (121). Os ARAs também interferem na ação da angiotensina II através do bloqueio dos recetores tipo 1 da angiotensina II, impedindo que esta se ligue aos mesmos evitando os seus efeitos

vasoconstritores (122). Assim, ocorre vasodilatação e diminuição da pressão arterial. Alguns exemplos de fármacos desta classe incluem: losartan, valsartan, irbesartan e candesartan (122). Devido ao seu mecanismo de ação, estes dois grupos de fármacos não devem ser administrados em associação no tratamento da hipertensão, sendo que não se verifica benefício adicional, mas sim um aumento de efeitos adversos nomeadamente a nível renal (76).

Tanto os IECAs como os ARAs permitem uma maior redução da albuminúria relativamente aos outros fármacos anti-hipertensores e demonstram-se eficazes em retardar a progressão da DRC em diabéticos e não diabéticos. Parecem, ainda, eficazes na prevenção e regressão das lesões de órgãos mediadas pela hipertensão e na redução da incidência de fibrilhação auricular (76,123). As duas classes de fármacos estão indicadas após EAM e em doentes com insuficiência cardíaca crónica com fração de ejeção reduzida. Os IECAs estão associados a um ligeiro aumento do risco de edema angioneurótico, em particular em doentes de raça negra com descendência africana, sendo preferível optar por um ARA nestes doentes (76).

### **3.2.2.2 Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os BCCs são fármacos que atuam através da inibição do fluxo extracelular de cálcio. Existem vários tipos de canais de cálcio identificados, contudo, os BCCs inibem os canais do tipo L presentes nas células humanas (124). Quando o fluxo de cálcio é inibido, ocorre o relaxamento das células musculares lisas o que leva à vasodilatação e à diminuição da pressão arterial (124). Dentro desta classe de fármacos é possível distinguir entre os BCC dihidropiridínicos (amlodipina e nifedipina) e os BCC não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem). A maioria dos dados disponíveis relativamente ao benefício terapêutico obtido com esta classe de fármacos teve por base o uso de agentes dihidropiridínicos, em particular amlodipina. Contudo, os dados disponíveis não mostram diferenças substanciais de efetividade das diferentes subclasses entre si nem comparativamente a outros fármacos (76,123,124).

Contudo, os BCCs apresentam um efeito na redução do AVC superior ao esperado através da redução da pressão arterial, porém, podem ser menos eficazes na diminuição da IC com redução da fração de ejeção. Quando comparados com os bloqueadores  $\beta$ , os BCCs são relatados como mais eficazes em retardar a progressão da Doença

Aterosclerótica carotídea e na redução da hipertrofia ventricular esquerda e proteinúria (76).

### **3.2.2.3 Diuréticos tiazídicos / tiazídicos-like**

Os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) e tiazídicos-like (clortalidona e indapamida) são uma classe de fármacos cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio dos canais sódio/cloro no nefrônio, maioritariamente ao nível do túbulo contornado distal, levando à diminuição da reabsorção de íões cloro e sódio a nível renal (125). Isto leva à excreção aumentada de sódio e água, provocando a diminuição do volume sanguíneo e da pressão arterial (125).

Esta classe de fármacos continua a ser um pilar da terapêutica anti-hipertensora desde que se tornaram disponíveis, apresentando efetividade demonstrada na prevenção da morbidade e mortalidade cardiovascular (76). Os diuréticos também parecem ter maior eficácia comparativamente às restantes classes de fármacos na prevenção da insuficiência cardíaca (76,123). Atualmente, os dados disponíveis sugerem que os agentes diuréticos tiazídicos-like apresentam maior potência por miligrama na diminuição da pressão arterial e maior duração de ação comparativamente à hidroclorotiazida, sem evidência de aumento de efeitos secundários. Contudo, os três fármacos apresentam efeitos semelhantes a nível cardiovascular e são considerados adequados no tratamento da hipertensão (76).

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-like podem provocar redução do potássio sérico levando a um perfil de efeitos adversos menos favoráveis comparativamente aos fármacos da classe dos bloqueadores do eixo renina-angiotensina, o que poderá justificar a maior taxa de descontinuação associada a estes fármacos (76,123). Apresentam ainda efeitos dismetabólicos, aumentando o risco de *new-onset* diabetes por aumentarem a resistência à insulina. Estes fármacos são menos eficazes em doentes com taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida (TFGe <45mL/min) sendo mesmo ineficazes quando a TFGe <30 mL/min. Nestes doentes, os diuréticos tiazídicos ou tiazídicos-like devem ser substituídos por diuréticos da ansa como a furosemida (76).

### **3.2.2.4 Bloqueadores $\beta$**

Os bloqueadores  $\beta$  são fármacos cujo mecanismo de ação envolve a ligação a recetores  $\beta$  adrenérgicos. Através desta ligação estes fármacos bloqueiam o efeito da noradrenalina e de outros compostos associados, levando a uma série de efeitos

fisiológicos (126,127). Os bloqueadores  $\beta$  seletivos, também conhecidos por bloqueadores  $\beta$ -1 ligam-se apenas aos recetores adrenérgicos  $\beta$  no coração, sendo responsáveis por regular a frequência cardíaca e a contratilidade. Alguns exemplos destes fármacos incluem o metoprolol, atenolol e bisoprolol, e são fármacos a preferir em doentes com asma ou DPOC pois são menos prováveis de provocar broncoconstrição (76,127). Por outro lado, os bloqueadores  $\beta$  não seletivos têm como alvo os recetores adrenérgicos tanto  $\beta$ -1 como  $\beta$ -2, que se encontram em todo o corpo. O propranolol, nadolol e timolol são alguns exemplos de fármacos desta subclasse e que podem ser preferenciais em situação como hipertensão portal (76,126). Recentemente, os bloqueadores  $\beta$  vasodilatadores, como o labetalol, nebivolol e carvedilol têm vindo a ser mais amplamente utilizados, mostrando melhorias a nível cardiovascular face aos restantes fármacos com um melhor perfil de efeitos adversos (76).

Apesar do seu efeito benéfico cardiovascular, o perfil de reações adversas deste grupo de fármacos é menos favorável comparativamente aos ARAs, e apresentam maior taxa de descontinuidade (76). Os bloqueadores  $\beta$  apresentam vantagem no tratamento de algumas condições específicas como no controlo da frequência cardíaca, no tratamento da angina sintomática, pós-EAM, na IC com fração de ejeção reduzida e também em alternativa aos IECAs e ARAs em mulheres jovens grávidas ou a planear engravidar (76).

### **3.2.3 Terapêutica antiagregante plaquetária**

As orientações atuais referem o uso de terapêutica anti-trombótica como prevenção secundária da Doença Cardiovascular (6,7). Em doentes sem Doença Aterosclerótica estabelecida o uso de ácido acetilsalicílico não é recomendado de um modo geral, devido ao risco aumentado de hemorragias (6). Contudo, em alguns pacientes com risco cardiovascular muito elevado ou elevado o benefício terapêutico da administração de ácido acetilsalicílico pode ser superior aos riscos, pelo que a decisão deve ser tomada tendo em conta o risco aterosclerótico bem como o risco hemorrágico (6,128).

Em doentes com Doença Aterosclerótica estabelecida a administração de ácido acetilsalicílico mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares graves, como eventos coronários e AVCs e redução na mortalidade total em 10% (129). Assim, nestes doentes recomenda-se a administração diária de ácido acetilsalicílico numa dosagem

entre os 75 e 100 mg como prevenção secundária cardiovascular ou, em caso de intolerância ao ácido acetilsalicílico clopidogrel na dose de 75 mg diariamente (6).

Em doentes com risco muito elevado de hemorragia gastrointestinal recomenda-se a administração concomitante de um inibidor da bomba de prótons (6). Os inibidores da bomba de prótons que inibem o CYP2C19 (omeprazol e esomeprazol) podem diminuir as propriedades farmacodinâmicas do clopidogrel, pelo que não se recomenda a sua co-administração (130).

### **3.2.4 Terapêutica anti-inflamatória**

A Doença Aterosclerótica é predominantemente de natureza inflamatória. Nesse sentido, nos últimos anos tem havido um maior interesse na investigação de novas opções terapêuticas com potencial anti-inflamatório (3,6). O estudo CANTOS (*Canakinimab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*) foi o primeiro estudo que avaliou o impacto da diminuição da inflamação sem efeito no valor lipídico (131). Neste estudo o anticorpo monoclonal canakinumab foi administrado como terapêutica anti-inflamatória a um grupo de doentes com elevado risco cardiovascular. Os resultados mostraram risco de infeções fatais e elevados custos associados pelo que o fármaco acabou por não adquirir esta indicação terapêutica (131). O metotrexato foi outro fármaco estudado para este propósito, contudo os resultados obtidos não demonstraram diminuição do risco cardiovascular (132).

Mais recentemente, em 2019, um estudo reportou uma redução significativa nos eventos cardiovasculares com a administração de colchicina em baixa dose (0,5 mg por dia) em doentes que sofreram um EAM recente (133). Apesar disto, o uso de colchicina no tratamento e prevenção da Doença Aterosclerótica ainda precisa de ser estabelecido com base em ensaios clínicos adicionais e prática clínica. No entanto, os resultados disponíveis são encorajadores e justificam a consideração da administração de colchicina em baixas doses em pacientes de alto risco cardiovascular (6).

### **3.3 Desafios terapêuticos na Doença Aterosclerótica**

Apesar dos enormes avanços terapêuticos em torno da Doença Aterosclerótica, a Doença Cardiovascular por ela desencadeada permanece uma das principais causas de morte em todo o mundo, tornando necessárias novas estratégias terapêuticas e melhorias nos tratamentos já disponíveis (3,134).

### 3.3.1 Valor da terapêutica biológica

A terapêutica biológica tem-se mostrado promissora no tratamento da Doença Aterosclerótica. Os fármacos biológicos têm como alvo moléculas específicas ou vias envolvidas no processo inflamatório associado ao mecanismo aterosclerótico (135,136). O objetivo principal dos fármacos biológicos atualmente desenvolvidos para o tratamento da Doença Aterosclerótica envolve a modulação da resposta imunitária, a diminuição do processo inflamatório e a promoção da estabilidade da placa de ateroma (3,135–137).

Vários agentes biológicos já conhecidos têm como alvo citocinas inflamatórias ou recetores envolvidos no processo aterosclerótico, como os inibidores da IL-1 ou do TNF- $\alpha$  (3,138). Para além do canakinumab, que tem como alvo a IL-1 $\beta$  outros agentes foram posteriormente estudados (3). O estudo RESCUE foi um ensaio clínico de fase II cujo objetivo foi a inibição sistémica da IL-6 em doentes com DRC e com elevado risco aterosclerótico, com a hipótese de que a IL-6 poderia ser um alvo mais favorável e que se relaciona diretamente com a progressão de doença arterial coronária (139,140). Os resultados mostraram que o ziltivekimab, um anticorpo monoclonal que neutraliza a IL-6, reduziu o níveis dos marcadores trombóticos e pró-inflamatórios envolvidos no processo aterosclerótico (139).

No que concerne à terapêutica das dislipidemias, os anticorpos monoclonais que inibem a PCSK9 emergiram como uma opção eficaz para reduzir os níveis de cLDL. Mais recentemente, a FDA aprovou o inclisiran (Leqvio), um *small interfering* RNA (siRNA) que tem como alvo o mRNA do *PCSK9* de modo a reduzir a síntese deste ao nível hepático e atingir uma redução de cerca de 50% nos níveis de c-LDL após uma administração subcutânea a cada seis meses (141,142).

Um dos principais gatilhos no processo aterosclerótico é a desregulação da eferocitose (35). As células presentes na placa de ateroma expressam à sua superfície o CD47, um ligando que impede a sua fagocitose e as impede de serem eliminadas pela eferocitose (143). Em ratinhos tratados com anticorpos anti-CD47 observou-se a capacidade de manter a eferocitose prevenindo a aterosclerose (144).

Com base nestes dados, é possível concluir que o estudo das terapêuticas biológicas no tratamento da Doença Aterosclerótica é um caminho em aberto para a descoberta de novas opções com elevada especificidade para alvos biológicos envolvidos

no processo aterosclerótico (3). No que concerne a estes fármacos, o maior obstáculo são os elevados custos associados que refletem um obstáculo à sua utilização (3,135).

### **3.3.2 Perspetivas futuras**

O tratamento e prevenção da Doença Aterosclerótica apresentam perspetivas promissoras que permitem assegurar novas opções terapêuticas e revolucionar a gestão da saúde cardiovascular dos doentes (1). Atualmente, com todos os avanços em áreas como a investigação médica, tecnologia e a investigação científica tem sido possível uma melhor compreensão da patologia abrindo caminho para novas abordagens (145). A medicina personalizada é uma área que se espera ter um papel importante, com recurso à terapêutica direcionada com base no perfil genético individual (146). Os sistemas de *target drug delivery* produzidos com recurso das nanotecnologias permitem aumentar a eficácia e diminuir os efeitos adversos da terapêutica (145,146).

A terapêutica genética apresenta potencial na correção das anormalidades genéticas associadas ao desenvolvimento da aterosclerose, enquanto que a imunoterapia modela a resposta imunitária do organismo para combater a formação da placa de ateroma (146,147). Em adição, o reconhecimento de novos biomarcadores e os avanços nos métodos de diagnóstico, nomeadamente as tecnologias imagiológicas e a inteligência artificial permitirão a deteção e intervenção precoce da Doença Aterosclerótica, permitindo que as medidas de prevenção tenham maior impacto (145,148).

## **3.4 Papel do farmacêutico e impacto na qualidade de vida dos doentes**

Existe uma relação bem estabelecida entre a diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e a melhoria das consequências a nível cardiovascular (6). Nesse sentido, as orientações mais recentes recomendam a redução drástica desses fatores de risco de modo a prevenir eventos cardiovasculares graves (6). O farmacêutico é um profissional de saúde dotado de capacidade para desempenhar um papel significativo no que diz respeito à prevenção primária e secundária cardiovascular (149). Para além de dispensar a medicação, o farmacêutico pode desempenhar intervenções mais diretas como a educação do doente acerca da medicação e medição de parâmetros bioquímicos, como forma de ajudar na gestão e controlo da patologia e aumentar a adesão à terapêutica (150). A farmácia comunitária proporciona o acesso mais fácil e imediato da população a um profissional de saúde. Assim, o farmacêutico tem um papel crucial na gestão da Doença Aterosclerótica (151).

## 4 Conclusão

A prevenção e o tratamento da Doença Aterosclerótica são cruciais para combater o impacto marcado na saúde causado pelas doenças cardiovasculares, as quais permanecem a principal causa de morte em todo o mundo. As evidências mostram que o tratamento e prevenção da Doença Aterosclerótica requerem uma abordagem multifacetada devido à sua etiologia complexa e multifatorial.

Modificações no estilo de vida, incluindo a adoção de uma dieta saudável, a prática regular de atividade física e a cessação tabágica desempenham um papel crucial na diminuição dos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento e progressão da Doença Aterosclerótica. Adicionalmente, as intervenções farmacológicas tais como agentes hipolipidimiantes, agentes anti-agregantes plaquetários e agentes anti-hipertensores têm demonstrado eficácia significativa na redução da progressão da Doença Aterosclerótica e na prevenção de eventos cardiovasculares. Novas abordagens terapêuticas, incluindo terapêutica genética têm demonstrado resultados promissores no tratamento da aterosclerose, sendo necessária mais investigação e ensaios clínicos.

É fundamental enfatizar a importância de uma abordagem compreensiva que combine modificações no estilo de vida e possíveis intervenções farmacológicas para que seja possível o sucesso no tratamento e prevenção da aterosclerose. Através da adoção de estratégias eficazes de prevenção, identificando os indivíduos em risco e fornecendo o tratamento no tempo apropriado torna-se possível reduzir significativamente a incidência da Doença Aterosclerótica e também melhorar a qualidade de vida dos doentes afetados por esta doença complexa.

A investigação e inovação contínuas permanecem necessárias para garantir que a prevenção e o tratamento da Doença Aterosclerótica permaneçam uma prioridade, abrindo caminho para futuras descobertas terapêuticas, de modo a que a população consiga atingir uma maior saúde cardiovascular.

## Referências Bibliográficas

1. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.* 2022 **72**, 151–60.
2. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 **47**, (8 Suppl).
3. Hetherington I, Totary-Jain H. Anti-atherosclerotic therapies: Milestones, challenges, and emerging innovations. *Molecular Therapy* 2022 **30**, 3106–3117.
4. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 **23**, 3346.
5. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diagn Histopathol.* 2012 **18**, 461–467.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021 **42** 3227–3337.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019 **140**, 596–646.
8. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021 **592**, 524–533.
9. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 2013 **11**, 117.
10. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022 **80**, 2361–2371.
11. Andrade N, Alves E, Costa AR, Moura-Ferreira P, Azevedo A, Lunet N. Knowledge about cardiovascular disease in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2018 **37**, 669–677.

12. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016 **118**, 535–546.
13. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res* 2018 **114**, 35–52.
14. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Heart Journal* 2017 **25**, 231.
15. Bonafiglia QA, Bendeck M, Gotlieb AI. Vascular Pathobiology: Atherosclerosis and Large Vessel Disease. *Cardiovascular Pathology* 2022 **1**, 265–306.
16. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease* 2014 **55**, 221–237.
17. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010 **9**, 830–834.
18. Gordon E, Schimmel L, Frye M. The Importance of Mechanical Forces for in vitro Endothelial Cell Biology. *Front Physiol* 2020 **11**, 684.
19. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* 2017 **120**, 713–735.
20. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature Reviews Nephrology* 2021 **17**, 575–590.
21. Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *American Physiological Society* 1994 **74**, 163–219.
22. Jang E, Robert J, Rohrer L, von Eckardstein A, Lee WL. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis* 2020 **315**, 111–125.
23. Fernández-Ruiz I. Active LDL trafficking drives atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology* 2019 **16**, 384.
24. Ramirez CM, Zhang X, Bandyopadhyay C, Rotllan N, Sugiyama MG, Aryal B, et al. Caveolin-1 regulates atherogenesis by attenuating LDL transcytosis and

- vascular inflammation independent of endothelial nitric oxide synthase activation. *Circulation* **140**, 225.
25. Levitan I, Volkov S, Subbaiah P V. Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxidants & Redox Signaling* 2010 **13**, 39–75.
  26. Itabe H, Obama T, Kato R. The Dynamics of Oxidized LDL during Atherogenesis. *J Lipids* 2011 **2011**, 1–9.
  27. Poznyak A V., Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova E V., et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol* 2021 **11**, 248.
  28. Bobryshev Y V. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron* 2006 **37**, 208–222.
  29. Wuyts A, Proost P, Put W, Lenaerts JP, Paemen L, Van Damme J. Leukocyte recruitment by monocyte chemotactic proteins (MCPs) secreted by human phagocytes. *J Immunol Methods* 1994 **174**, 237–247.
  30. Uguccioni M, D'Apuzzo M, Loetscher M, Dewald B, Baggiolini M. Actions of the chemotactic cytokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  on human monocytes. *Eur J Immunol* 1995 **25**, 64–68.
  31. Sithu SD, English WR, Olson P, Krubasik D, Baker AH, Murphy G, et al. Membrane-type 1-Matrix Metalloproteinase Regulates Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)-mediated Monocyte Transmigration. *Journal of Biological Chemistry* 2007 **282**, 501.
  32. De Villiers WJS, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation. *J Leukoc Biol* 1999 **66**, 740–746.
  33. Gui Y, Zheng H, Cao RY. Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Front Cardiovasc Med* 2022 **9**, 845942.
  34. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol* 2009 **41**, 2109–2113.

35. Linton MF, Babaev VR, Huang J, Linton EF, Tao H, Yancey PG. Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Journal* 2016, **80** 2259–2268.
36. Bennett MR, Sinha S, Owens GK, Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res* 2016 **118**, 692–702.
37. Bobryshev Y V., Killingsworth MC, Lord RSA, Grabs AJ. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: possible contribution to plaque rupture. *J Cell Mol Med* 2008 **12**, 2073–2082.
38. Guzman RJ. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification. *J Vasc Surg.* 2007 **45**, 57–63.
39. Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovascular Pathology* 2004 **13**, 63–70.
40. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc* 2017 **6**, 23-29.
41. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011 **473**, 317-325.
42. Mendis Shanthi, Puska P, Norrving Bo, World Health Organization., World Heart Federation., World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 p.
43. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 **41**, 407–477.
44. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and Management of Stable Angina. *JAMA* 2021 **25**, 765.
45. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019 **5**, 1.
46. Patrick L, Halabi C. Inpatient Management of Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *Neurol Clin* 2022 **40**, 33–43.

47. Clissold B, Phan TG, Ly J, Singhal S, Srikanth V, Ma H. Current aspects of TIA management. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020 **72**, 20–25.
48. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2017 **14**, 156–170.
49. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American college of cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017 **135**, 726–779.
50. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)* 2021 **99**, 335–348.
51. de Bhailis ÁM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022 **83**, 5.
52. Farooqui AA. Role of Dyslipidemia in Atherosclerosis. *Stroke Revisited: Dyslipidemia in Stroke* 2021 **9**, 3–14.
53. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020 **4**, 111–188.
54. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 **376**, 1670–1681.
55. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016 **118**, 620.
56. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018 **360**.

57. Leone A, Giannini D, Bellotto C, Balbarini A. Passive smoking and coronary heart disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2004 **2**, 175–182.
58. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Vergeade A, Jamshedur Rahman SM, Boutaud O, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019 **316**, 639–646.
59. Ijzerman RG, Serne EH, Van Weissenbruch MH, De Jongh RT, Stehouwer CDA. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci (Lond)* 2003 **104**, 247–252.
60. Wang H, Chen H, Fu Y, Liu M, Zhang J, Han S, et al. Effects of Smoking on Inflammatory-Related Cytokine Levels in Human Serum. *Molecules* 2022 **27**, 3715.
61. Petrescu F, Voican SC, Silosi I. Tumor necrosis factor- $\alpha$  serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010 **5**, 217.
62. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 2009 **63**, 1634
63. Herath P, Wimalasekera S, Amarasekara T, Fernando M, Turale S. Effect of cigarette smoking on smoking biomarkers, blood pressure and blood lipid levels among Sri Lankan male smokers. *Postgrad Med J* 2022 **98**, 848–854.
64. Gouveia TDS, Trevisan IB, Santos CP, Silva BS de A, Ramos EMC, Proença M, et al. Smoking history: relationships with inflammatory markers, metabolic markers, body composition, muscle strength, and cardiopulmonary capacity in current smokers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2020 **46**, 1–7.
65. Ghahremanfard F, Semnani V, Ghorbani R, Malek F, Behzadfar A, Zahmatkesh M. Effects of cigarette smoking on morphological features of platelets in healthy men. *Saudi Med J* 2015 **36**, 847.
66. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020 **21**, 5.

67. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018 **17**, 1.
68. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc* 2019 **8**, 4.
69. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, Liu HH, Hua Q, Li YF, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: A prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 **19**, 1–10.
70. Esmel EV, Álvarez JN, Meseguer ES. The Legacy Effect in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2020 **12**, 3227.
71. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis* 2018 **9**, 56-60.
72. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2018 **17**, 1–14.
73. 22% of people in the EU have high blood pressure - Products Eurostat News – Eurostat
74. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017 **70**, 883–893.
75. Poznyak A V., Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko A V., et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med* 2022 **9**, 673-679.
76. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 **39**, 3021–3104.
77. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol* 2019 **74**, 2529–2532.

78. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug;72(6):662–80.
79. Linton MF, Farese R V., Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res*. 1993 Apr 1;34(4):521–41.
80. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003 **34**, 154–156.
81. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020 **27**, 394.
82. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2023 **24**, 5420.
83. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012 **3**, 1-13.
84. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos* 2016 **44**, 1839–1850.
85. Gałtarek P, Kałużna-Czaplińska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J* 2021 **20**, 301.
86. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol* 2013 **3**, 1191–1212.
87. Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Kohno S, Levi M, Shiozaki Y, Keenan AL, et al. Simultaneous inhibition of FXR and TGR5 exacerbates atherosclerotic formation. *J Lipid Res* 2018 **59**, 1709–1713.
88. Gorabi AM, Kiaie N, Khosrojerdi A, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, et al. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2022 **32**, 525–533.

89. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep* 2018 **7**, 198–206.
90. Ottosson F, Brunkwall L, Smith E, Orho-Melander M, Nilsson PM, Fernandez C, et al. The gut microbiota-related metabolite phenylacetylglutamine associates with increased risk of incident coronary artery disease. *J Hypertens* 2020 **38**, 2427–2434.
91. Poesen R, Claes K, Evenepoel P, De Loor H, Augustijns P, Kuypers D, et al. Microbiota-Derived Phenylacetylglutamine Associates with Overall Mortality and Cardiovascular Disease in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016 **27**, 3479–3487.
92. Liu Y, Liu S, Zhao Z, Song X, Qu H, Liu H. Phenylacetylglutamine is associated with the degree of coronary atherosclerotic severity assessed by coronary computed tomographic angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2021 **333**, 75–82.
93. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018 **72**, 30–43.
94. A healthy lifestyle - WHO recommendations [Internet]. [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
95. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization; 2011. 39 p.
96. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, et al. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. *Int J Clin Res Trials* 2019 **219**, 1.
97. Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry* 2018 **9**, 35-43.

98. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, et al. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2017 **48**, 43.
99. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, et al. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation* 2017 **135**, 1681–1689.
100. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: Recommendation Statement. *Am Fam Physician* 2021 **103**, 12.
101. Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 **77**, 324–336.
102. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018 **72**, 3332–3365.
103. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022 **43**, 611–653.
104. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014 **88**, 3–11.
105. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001 **292**, 1160–1164.
106. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015 **385**, 1397–1405.
107. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016 **388**, 2532–2561.

108. Zhang R, Liu W, Zeng J, Meng J, Jiang H, Wang J, et al. Niemann-Pick C1-Like 1 inhibitors for reducing cholesterol absorption. *Eur J Med Chem* 2022 **230**, 78-95.
109. Burnett JR, Huff MW. Cholesterol absorption inhibitors as a therapeutic option for hypercholesterolaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2006 **15**, 1337–1351.
110. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J* 2006 **99**, 257–273.
111. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, et al. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 **104**, 401–409.
112. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014 **54**, 273–293.
113. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018 **379**, 2097–2107.
114. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 **376**, 1713–1722.
115. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014 **129**, 1022–1032.
116. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep* 2015 **17**, 1–8.
117. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017 **317**, 165–182.
118. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM, et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in

- 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *The Lancet* 2019 **394**, 639–651.
119. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **71**, 1269–1324.
  120. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019 **37**, 1768–1774.
  121. Goyal A, Cusick AS, Thielemier B. ACE Inhibitors. *StatPearls* 2022 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/>
  122. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011 **13**, 677.
  123. Thomopoulosa C, Paratib G, Zanchettic A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015 **33**, 1321–1341.
  124. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium Channel Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011 **13**, 687.
  125. Peri R, Mangipudy RS. Thiazide Diuretics. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* 2023, **4** 539–545
  126. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of  $\beta$ -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev* 2019 **15**, 22–31.
  127. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. *Drugs in Sport, Seventh Edition* 2022 307–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>

128. Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, Muñoz D, Hernandez AF, Schuyler Jones W. Revisiting the role of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2019 **140**, 1115–1124.
129. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009 **373**, 849–860.
130. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013 **34**, 23.
131. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017 **377**, 1119–1131.
132. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019 **380**, 752–762.
133. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020 **383**, 1838–1847.
134. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2022 **145**, 153–639.
135. Libby P, Everett BM. Novel Antiatherosclerotic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019 **39**, 538–545.
136. Fragoulis GE, Soulaïdopoulos S, Sfikakis PP, Dimitroulas T, Kitas GD. Effect of Biologics on Cardiovascular Inflammation: Mechanistic Insights and Risk Reduction. *J Inflamm Res* 2021 **14**, 1915.
137. Deroissart J, Porsch F, Koller T, Binder CJ. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Therapies in Atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2022 **270**, 359–404.

138. Poznyak A V., Bharadwaj D, Prasad G, Grechko A V., Sazonova MA, Orekhov AN. Anti-Inflammatory Therapy for Atherosclerosis: Focusing on Cytokines. *Int J Mol Sci* 2021 **22**, 13-22.
139. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 **397**, 2060–2069.
140. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet* 2012 **379**, 1205–1213.
141. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults | FDA [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>
142. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine* 2020 **382**, 1507–1519.
143. Dou M, Chen Y, Hu J, Ma D, Xing Y. Recent Advancements in CD47 Signal Transduction Pathways Involved in Vascular Diseases. *Biomed Res Int* 2020 **202**, 1–11.
144. Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, Civelek M, Lusic AJ, Miller CL, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature* 2016 **536**, 86–90.
145. Björkegren JLM, Lusic AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022 **185**, 1630–1645.
146. Tada H, Usui S, Sakata K, Takamura M, Kawashiri M aki. Challenges of Precision Medicine for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Based on Human Genome Information. *J Atheroscler Thromb* 2021 **28**, 305–313.
147. Ragino Y, Striukova E, Shakhtshneider E. Basic Research in Atherosclerosis: Technologies of Personalized Medicine. *J Pers Med* **12**, 3.

148. Zhang J, Han R, Shao G, Lv B, Sun K. Artificial Intelligence in Cardiovascular Atherosclerosis Imaging. *J Pers Med* 2022 **12**, 420.
149. Dunn SP, Birtcher KK, Beavers CJ, Baker WL, Brouse SD, Page RL, et al. The Role of the Clinical Pharmacist in the Care of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015 **66**, 2129–2139.
150. Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Poston J. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. *Chest* 2013 **144**, 1687–1695.
151. George J. The roles of community pharmacists in cardiovascular disease prevention and management. *Australasian Medical Journal* 2011 **4**, 266–272.