



Este artigo completo só se encontra disponível na versão eletrónica: www.revportcardiol.org

Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clínica das dislipidemias

Grupo de Trabalho para a abordagem clínica das dislipidemias da European Society of Cardiology (ESC) e da European Atherosclerosis Society (EAS)

Desenvolvido com a contribuição especial da European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]

Autores/Membros do Grupo de Trabalho: Željko Reiner* (Presidente ESC) (Croácia), Alberico L. Catapano* (Presidente EAS) (Itália), Guy De Backer (Bélgica), Ian Graham (Irlanda), Marja-Riitta Taskinen (Finlândia), Olov Wiklund (Suécia), Stefan Agewall (Noruega), Eduardo Alegria (Espanha), M. John Chapman (França), Paul Durrington (RU), Serap Erdine (Turquia), Julian Halcox (RU), Richard Hobbs (RU), John Kjekshus (Noruega), Pasquale Perrone Filardi (Itália), Gabriele Riccardi (Itália), Robert F. Storey (RU), David Wood (RU).

Comissões da ESC para as Recomendações Práticas (CRP) 2008-2010 e 2010-2012: Jeroen Bax (Presidente CRP 2010-2012), (Holanda), Alec Vahanian (Presidente CRP 2008-2010) (França), Angelo Auricchio (Suíça), Helmut Baumgartner (Alemanha), Claudio Ceconi (Itália), Veronica Dean (França), Christi Deaton (RU), Robert Fagard (Bélgica), Gerasimos Filippatos (Grécia), Christian Funck-Brentano (França), David Hasdai (Israel), Richard Hobbs (RU), Arno Hoes (Holanda), Peter Kearney (Irlanda), Juhani Knuuti (Finlândia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (RU), Cyril Moulin (França), Don Poldermans (Holanda), Bogdan A. Popescu (Roménia), Željko Reiner (Croácia), Udo Sechtem (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polónia), Adam Torbicki (Polónia), Panos Vardas (Grécia), Petr Widimsky (República Checa), Stephan Windecker (Suíça).

Revisores do Documento: Christian Funck-Brentano (Coordenador da Revisão do CRP) (França), Don Poldermans (Co-Coordenador da Revisão) (Holanda), Guy Berkenboom (Bélgica), Jacqueline De Graaf (Holanda), Olivier Descamps (Bélgica), Nina Gotcheva (Bulgária), Kathryn Griffith (RU), Guido Francesco Guida (Itália), Sadi Gulec (Turquia), Yaakov Henkin (Israel), Kurt Huber (Áustria), Y. Antero Kesaniemi (Finlândia), John Lekakis (Grécia), Athanasios J. Manolis (Grécia), Pedro Marques-Vidal (Suíça), Luis Masana (Espanha), John McMurray (RU), Miguel Mendes (Portugal), Zurab Pagava (Geórgia), Terje Pedersen (Noruega), Eva Prescott (Dinamarca), Quitéria Rato (Portugal), Giuseppe Rosano (Itália), Susana Sans (Espanha), Anton Stalenhoef (Holanda), Lale Tokgozoglu (Turquia), Margus Viigimaa (Estónia), M. E. Wittekoek (Holanda), Jose Luis Zamorano (Espanha).

*Correspondência: Željko Reiner (Presidente ESC), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagreb, Croatia. Tel: +385 1 492 0019, Fax: +385 1 481 8457, Email: zreiner@kbc-zagreb.hr; Alberico L. Catapano (Presidente EAS), Department of Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milano, Italy. Tel: +39 02 5031 8302, Fax: +39 02 5031 8386, Email: Alberico.Catapano@unimi.it

[†]Outras entidades da ESC que participaram na elaboração deste documento: Associações: Heart Failure Association.

Grupos de Trabalho: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis. Conselhos: Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging.

O conteúdo destas Recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC) e da *European Atherosclerosis Society* (EAS) foi publicado unicamente para uso pessoal e educativo. Não está autorizado o seu uso comercial. Nenhuma parte das Recomendações da ESC pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem a autorização por escrito da ESC. A autorização pode ser obtida mediante apresentação de um pedido por escrito dirigido à Oxford University Press, ao editor do *European Heart Journal* e ao responsável por dar essa autorização em nome da ESC.

Renúncia de responsabilidade. As Recomendações da ESC expressam a opinião da ESC e da EAS e foram elaboradas após cuidadosa consideração da evidência disponível à data da sua redação. Os profissionais de saúde são encorajados a tê-las em consideração no exercício da sua avaliação clínica. No entanto, as recomendações não se devem sobrepor à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

©2011 The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: journals.permissions@oup.com.

A filiação dos autores e revisores encontra-se disponível website da ESC www.escardio.org/guideline

Palavras-chave

Dislipidemia • Colesterol • Triglicéridos • Tratamento • Doenças Cardiovasculares • Recomendações

Índice

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| 1. Preâmbulo | e4 | 9. Medicamentos que afetam os níveis de lipoproteínas de alta densidade | e28 |
| 2. Introdução | e5 | 9.1 Estatinas | e29 |
| 2.1 Âmbito do problema | e5 | 9.2 Fibratos | e29 |
| 2.2 Dislipidemias | e5 | 9.3 Ácido nicotínico | e29 |
| 3. Risco cardiovascular global | e6 | 9.4 Inibidores da proteína de transferência dos ésteres de colesterol | e29 |
| 3.1 Avaliação do risco cardiovascular global | e6 | 9.5 Perspetivas futuras | e29 |
| 3.2 Níveis de risco | e10 | 10. Abordagem das dislipidemias em diferentes contextos clínicos | e30 |
| 4. Avaliação de parâmetros laboratoriais: perfil lipídico e apolipoproteínas | e12 | 10.1 Dislipidemias familiares | e30 |
| 5. Objetivos terapêuticos | e15 | 10.1.1 Hiperlipidemia combinada familiar | e30 |
| 6. Modificações no estilo de vida que melhoram o perfil lipídico plasmático | e16 | 10.1.2 Hipercolesterolemia familiar | e30 |
| 6.1 A influência do estilo de vida nos níveis de colesterol total e colesterol das lipoproteínas de baixa densidade | e17 | 10.1.3 Disbetalipoproteinemia familiar | e32 |
| 6.2 A influência do estilo de vida no nível de triglicéridos | e17 | 10.1.4 Deficiência familiar de lipase lipoproteica | e32 |
| 6.3 A influência do estilo de vida no nível de colesterol das lipoproteínas de alta densidade | e18 | 10.1.5 Outras perturbações genéticas do metabolismo das lipoproteínas | e32 |
| 6.4 Suplementos dietéticos e alimentos funcionais ativos sobre os valores lipídicos plasmáticos | e19 | 10.2 Crianças | e33 |
| 6.5 Recomendações de estilos de vida | e20 | 10.3 Mulheres | e33 |
| 7. Medicamentos para o tratamento da hipercolesterolemia | e22 | 10.4 Idosos | e34 |
| 7.1 Estatinas | e22 | 10.5 Síndrome metabólica e diabetes | e35 |
| 7.2 Sequestradores dos ácidos biliares | e23 | 10.6 Doentes com síndrome coronária aguda e doentes candidatos a intervenção coronária percutânea | e36 |
| 7.3 Inibidores da absorção do colesterol | e24 | 10.7 Insuficiência cardíaca e doenças valvulares | e37 |
| 7.4 Ácido nicotínico | e24 | 10.8 Doenças auto-imunes | e37 |
| 7.5 Associações terapêuticas | e24 | 10.9 Doença renal | e38 |
| 7.5.1 Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares | e24 | 10.10 Doentes submetidos a transplante de órgão | e39 |
| 7.5.2 Estatinas e inibidores da absorção do colesterol | e24 | 10.11 Doença arterial periférica | e40 |
| 7.5.3 Outras combinações | e24 | 10.12 Acidente vascular cerebral | e41 |
| 7.6 Aférese de lipoproteínas de baixa densidade | e25 | 10.13 Doentes portadores do vírus da imunodeficiência humana | e41 |
| 7.7 Perspetivas futuras | e25 | 11. Monitorização de lípidos e enzimas em doentes sob terapêutica hipolipemiante | e42 |
| 8. Medicamentos para o tratamento da hipertrigliceridemia | e25 | 12. Como melhorar a adesão aos estilos de vida e o cumprimento da terapêutica farmacológica | e43 |
| 8.1 Abordagem terapêutica da hipertrigliceridemia | e25 | 13. Referências | e44 |
| 8.2 Fibratos | e26 | | |
| 8.3 Ácido nicotínico | e27 | Anexos no website da ESC: | |
| 8.4 Ácidos gordos n-3 | e27 | Anexo I. Tabelas SCORE ajustadas ao colesterol das lipoproteínas de alta densidade | |
| 8.5 Associações terapêuticas | e27 | Anexo II. Abordagem prática para atingir os alvos terapêuticos para as lipoproteínas de baixa densidade | |
| 8.5.1 Estatinas e fibratos | e27 | Anexo III. Inibidores e indutores de vias enzimáticas envolvidas no metabolismo das estatinas | |
| 8.5.2 Estatinas e ácido nicotínico | e28 | Anexo IV. Bibliografia adicional. | |
| 8.5.3 Estatinas e ácidos gordos n-3 | e28 | | |

Abreviaturas e acrónimos

| | | | |
|--------------|--|-------------------|---|
| 4 D | Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie | DCV | doença cardiovascular |
| 4 S | Scandinavian Simvastatin Survival Study | DGAT-2 | diacilglicerol acil-transferase-2 |
| ABC-I | ATP-binding cassette transporter-I | DRC | doença renal crónica |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes | DRT | doença renal terminal |
| DHA | ácido docosahexaenóico | ECA | ensaio controlado e aleatorizado |
| EPA | ácido eicosapentaenóico | EM | enfarte do miocárdio |
| AGMI | ácidos gordos monoinsaturados | EMEA | Agência Europeia do Medicamento |
| AGPI | ácidos gordos polinsaturados | FATS | Familial Atherosclerosis Treatment Study |
| AGS | ácidos gordos saturados | FDA | Food and Drug Administration |
| AIM-HIGH | Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes | FIELD | Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes |
| AIT | acidente isquémico transitório | GISSI-HF | Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure |
| ALT | alanina aminotransferase | GISSI-P | Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione |
| apo (a) | apolipoproteína (a) | HAART | highly active antiretroviral treatment (tratamento antiretroviral altamente ativo) |
| apo AI | apolipoproteína AI | HATS | HDL-Atherosclerosis Treatment Study |
| apo B | apolipoproteína B | Hb _{A1c} | hemoglobina glicosilada |
| apo E | apolipoproteína E | HCF | hiperlipidemia combinada familiar |
| apo C | apolipoproteína C | HDL | lipoproteína de alta densidade |
| ARBITER 6- | Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis | HF | hipercolesterolemia familiar |
| HALTS | | HFHe | hipercolesterolemia familiar heterozigótica |
| ARMYDA | Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty | HFHo | hipercolesterolemia familiar homozigótica |
| ASSIGN | CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network | HHS | Helsinki Heart Study |
| AURORA | A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events | HMG-CoA | hidroximetilglutaril-coenzima A |
| AVC | acidente vascular cerebral | HPS | Heart Protection Study |
| BIP | Bezafibrate Infarction Prevention | HPS2-THRIVE | Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events |
| C-HDL | colesterol das lipoproteínas de alta densidade | HTG | hipertrigliceridemia |
| C-LDL | colesterol das lipoproteínas de baixa densidade | IC | insuficiência cardíaca |
| C-não-HDL | colesterol não HDL | IC' | intervalo de confiança |
| C-VLDL | colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade | ICP | intervenção coronária percutânea |
| CABG | <i>coronary artery bypass graft</i> (cirurgia de <i>bypass</i> das artérias coronárias) | IDL | lipoproteína de densidade intermédia |
| CARE | Cholesterol and Recurrent Events | ILLUMINATE | Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events |
| CETP | proteína de transferência dos ésteres de colesterol | IMC | índice de massa corporal |
| CID | Classificação Internacional de Doenças | IMT | espessura íntima-média carotídea |
| CK | creatina fosfoquinase | IRC | insuficiência renal crónica |
| CRP | Comissão para as Recomendações Práticas da ESC | IRT | insuficiência renal terminal |
| CORONA | COntrolled ROsuvastatin multiNAtional study in heart failure | JUPITER | Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study |
| CT | colesterol total | LAV | levadura de arroz vermelho |
| CTT | Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration | LCAT | lecitina-colesterol aciltransferase |
| CV | cardiovascular | LDL | lipoproteína de baixa densidade |
| CYP | isoenzima do citocromo P450 | LDLR | receptor da lipoproteína de baixa densidade |
| Dal-OUTCOMES | Dalcetrapib Outcomes trial | LES | lúpus eritematoso sistémico |
| DALYs | anos de vida ajustados para a incapacidade | LP | libertação prolongada |
| DAP | doença arterial periférica | Lp(a) | lipoproteína(a) |
| DC | doença coronária | LPL | lipase lipoproteica |
| | | LRT | lipoproteína rica em triglicéridos |
| | | LSN | limite superior do normal |
| | | MF | Médico de Família |
| | | MTP | proteína de transferência microssómica |

| | |
|--------------|--|
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NNT | número necessário para tratar |
| NYHA | New York Heart Association |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCR-as | proteína C reativa de alta sensibilidade |
| PCSK9 | pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 |
| PPAR | receptor ativado por proliferadores dos peroxissomas |
| PPP | Pravastatin Pooling Project |
| PROCAM | Prospective Cardiovascular Munster study |
| PROSPER | Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk |
| PROVE-IT | Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy |
| RCT | ensaio controlado e aleatorizado |
| REVEAL | Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification |
| RPG | receptor acoplado à proteína G |
| RRR | redução do risco relativo |
| SCA | síndrome coronária aguda |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Estimation |
| SEA | Sociedade Europeia de Aterosclerose |
| SEAS | Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis |
| SEC | Sociedade Europeia de Cardiologia |
| SHARP | Study of Heart And Renal Protection |
| Sistema RAAS | sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| SMet | síndrome metabólica |
| TFG | taxa de filtração glomerular |
| TG | triglicéridos |
| TNT | Treating to New Targets Trial |
| USF I | upstream transcription factor I |
| VA-HIT | Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial |
| VIH | vírus da imunodeficiência humana |
| VLDL | lipoproteína de muito baixa densidade |

Fatores de conversão

mg/dL colesterol = mmol/L × 38,6

mg/dL triglicéridos = mmol/L × 88,5

mg/dL glicemia = mmol/L × 18

I. Preâmbulo

As Recomendações resumem e avaliam todas as evidências presentemente disponíveis em relação a determinada questão, tendo como objetivo auxiliar os médicos na seleção das estratégias de tratamento que melhor se ajustem a determinado doente, com uma patologia específica, tendo em conta não só o impacto sobre os resultados, mas também a relação risco-benefício de um diagnóstico ou procedimento terapêutico específico. As Recomendações não substituem mas complementam os manuais e cobrem os tópicos do Currículo Fundamental da ESC. As recomendações e orientações devem ajudar os médicos a tomar decisões na sua prática clínica diária. No entanto, a decisão final relativamente ao tratamento de um determinado doente específico deve ser tomada pelo(s) médico(s) responsável(is).

Nos últimos anos foram publicadas Recomendações em grande número, tanto pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) como por outras sociedades e organizações. Devido ao impacto na prática clínica, foram estabelecidos critérios de qualidade para a elaboração de Recomendações, de modo a tornar todas as decisões transparentes para o utilizador. As diretrizes relativas à elaboração e publicação de Recomendações da SEC podem ser encontradas no website da SEC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>).

Os membros deste Grupo de Trabalho foram selecionados pela SEC de modo a representarem os profissionais envolvidos nos cuidados médicos de doentes com esta patologia. Um grupo de peritos selecionado realizou uma revisão extensiva da evidência publicada, no que diz respeito ao diagnóstico, abordagem clínica e/ou

Tabela I Classes de recomendações

| Classes de recomendações | Definição | Denominação sugerida |
|--------------------------|---|------------------------------|
| Classe I | Evidência e/ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz. | É recomendado/ É indicado |
| Classe II: | Evidências contraditórias e/ou divergências de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento. | |
| <i>Classe IIa</i> | Evidências/opiniões maioritariamente a favor da utilidade/eficácia. | Deve ser considerado |
| <i>Classe IIb</i> | Utilidade/eficácia pouco comprovada por evidências/opiniões. | Pode ser considerado |
| Classe III | Evidência ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento não é útil/eficaz e que poderá ser prejudicial em certas situações. | Não é recomendado |

Tabela 2 Níveis de evidência

| | |
|----------------------|--|
| Nível de Evidência A | Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises. |
| Nível de Evidência B | Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou de estudos alargados não aleatorizados. |
| Nível de Evidência C | Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos. |

prevenção de uma determinada doença, de acordo com os critérios da Comissão para as Recomendações Práticas (CRP) da SEC. Foi efetuada uma avaliação crítica dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, incluindo uma abordagem da relação risco-benefício. As estimativas de resultados de saúde esperados para grandes populações foram incluídas, quando existiam dados. O nível de evidência e a força das recomendações relativamente a determinada opção de tratamento foi ponderado e classificado de acordo com escalas pré-definidas, conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2.

Os membros dos Grupos de Trabalho e Revisão forneceram declarações de todas as ligações que possam ser consideradas fontes reais ou potenciais de conflitos de interesse. Tais declarações podem ser encontradas no website da SEC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Quaisquer alterações ao nível de conflitos de interesses que surjam durante o período de redação devem ser comunicadas à SEC e atualizadas. O Grupo de Trabalho foi financiado na íntegra pela SEC, sem qualquer envolvimento da indústria farmacêutica.

A Comissão da SEC para as Recomendações Práticas (CRP) supervisiona e coordena a preparação de novas Recomendações produzidas por Grupos de Trabalho, grupos de peritos ou painéis de consenso. A Comissão é também responsável pelo processo de aprovação das Recomendações. As Recomendações são submetidas a uma revisão intensiva por parte da CRP e de peritos externos. Após revisão adequada, são aprovadas por todos os peritos envolvidos no Grupo de Trabalho. O documento final é aprovado pela CRP para publicação no *European Heart Journal*.

A tarefa de desenvolver Recomendações abrange não só a integração da pesquisa mais recente, mas também a criação de ferramentas educacionais e programas de implementação. Para implementar as Recomendações, são produzidas versões de bolso condensadas, apresentações sumárias, folhetos com a mensagem essencial e versões eletrónicas para aplicações digitais (smartphones, etc). Estas versões são resumidas, e assim, quando necessário, deve ser referida a versão completa em texto, que se encontra disponível gratuitamente no website da SEC. As Sociedades Nacionais que reportam à SEC são encorajadas a adaptar, traduzir e implementar as Recomendações da SEC. Os programas de implementação são necessários, uma vez que foi demonstrado que o prognóstico da doença pode ser influenciado favoravelmente pela aplicação minuciosa das recomendações clínicas.

O círculo constituído pela investigação clínica, a elaboração de recomendações e a sua implementação na prática clínica só se pode

fechar se forem efetuados inquéritos e registos de forma a verificar se a prática real e diária cumpre o que é recomendado nas recomendações.

As recomendações não se devem sobrepor à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

2. Introdução

2.1 Âmbito do problema

A doença cardiovascular (DCV) provocada por aterosclerose da parede arterial e por trombose é a principal causa de mortalidade prematura e de anos de vida ajustados para a incapacidade (DALYs) na Europa, sendo também cada vez mais comum nos países em desenvolvimento.¹ Na União Europeia, o encargo económico da DCV representa anualmente cerca de 192 mil milhões de euros¹ em custos diretos e indiretos com cuidados de saúde.

As principais entidades clínicas são a doença coronária (DC), o acidente vascular cerebral isquémico e a doença arterial periférica (DAP).

A etiologia destas DCVs é multifatorial. Alguns fatores estão relacionados com o estilo de vida, como os hábitos tabágicos, a falta de atividade física e os hábitos nutricionais, sendo portanto modificáveis. Outros fatores de risco são também modificáveis, como a hipertensão arterial, a diabetes mellitus tipo 2 e as dislipidemias, enquanto outros não são modificáveis, como a idade e o sexo masculino.

Estas Recomendações tratam da abordagem às dislipidemias como parte essencial e integral da prevenção da DCV.

A prevenção e o tratamento das dislipidemias devem ser sempre considerados dentro do âmbito mais vasto da prevenção da DCV, que é objetivo das Recomendações dos Grupos de Trabalho Conjuntos das Sociedades Europeias sobre prevenção da DCV na prática clínica.²⁻⁵ A última versão destas Recomendações foi publicada em 2007⁵; em 2012 estará disponível uma atualização.

Estas Recomendações Conjuntas da ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) sobre a abordagem das dislipidemias são complementares às Recomendações sobre prevenção da DCV na prática clínica e dirigem-se não só a médicos [por ex. médicos de família (MFs) e cardiologistas] com interesse na prevenção da DCV, mas também a especialistas de clínicas especializadas em metabolismo lipídico ou unidades de metabolismo, que contactam com dislipidemias mais difíceis de classificar e tratar.

2.2 Dislipidemias

O metabolismo lipídico pode ser perturbado de várias maneiras, levando a alterações na função e/ou níveis das lipoproteínas plasmáticas. Este facto por si só, e através da interação com outros fatores de risco cardiovasculares (CV) pode condicionar o desenvolvimento da aterosclerose.

Assim sendo, as dislipidemias abrangem um largo espectro de anomalias lipídicas, algumas das quais são de grande importância na prevenção da DCV. As dislipidemias podem estar relacionadas com outras doenças (dislipidemias secundárias) ou com a interação entre uma predisposição genética e fatores ambientais.

A elevação do colesterol total (CT) e do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) recebeu a maior parte das atenções, particularmente porque pode ser modificada com alterações no estilo de vida ou terapêutica medicamentosa. A evidência de que a redução do CT e do C-LDL pode prevenir a DCV é forte e convincente, baseada em resultados de inúmeros ensaios controlados e aleatorizados (ECAs). Os níveis de CT e de C-LDL continuam por isso a constituir os objetivos primários da terapêutica.

Para além de uma elevação dos níveis de CT e C-LDL, muitos outros tipos de dislipidemias parecem predispor para DVC prematura. Um padrão específico, chamado tríade lipídica aterogénica, é mais comum que outros, e consiste na co-existência de níveis aumentados de remanescentes de lipoproteínas de muito baixa densidade, que se manifestam por uma moderada elevação dos triglicéridos (TG), um aumento das partículas pequenas e densas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e uma redução dos níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL). No entanto, a evidência dos ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança de uma intervenção neste padrão de maneira a reduzir o risco de DCV é limitada; sendo assim, este padrão ou os seus componentes devem ser encarados com objetivos opcionais no que diz respeito à prevenção da DCV.

As dislipidemias podem também ter um significado diferente em certos subgrupos de doentes, que pode estar relacionado com uma predisposição genética e/ou co-morbilidades. Neste caso é necessária uma especial atenção, complementar à abordagem do risco CV global.

3. Risco cardiovascular global

3.1 Avaliação do risco cardiovascular global

O risco CV no contexto destas Recomendações significa a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento CV aterosclerótico num período de tempo definido.

Porque deve ser calculado o risco global de doença cardiovascular

Todas as recomendações atuais sobre prevenção de DCV na prática clínica recomendam a avaliação do risco global para DC ou CV porque, para a maioria parte dos indivíduos, a DCV aterosclerótica é o produto de um número de fatores de risco. Estão disponíveis vários sistemas de avaliação de risco, que foram revistos exaustivamente, entre os quais se incluem os sistemas Framingham, SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), ASSIGN (modelo de cálculo de risco CV da Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), e OMS (Organização Mundial de Saúde).^{6,7}

A maioria das Recomendações utiliza sistemas de avaliação do risco baseados nos projetos Framingham ou SCORE.^{8,9}

Na prática, a maioria dos sistemas de avaliação do risco têm um desempenho semelhante quando aplicados a populações reconhecidamente similares às a partir das quais foi derivado o sistema de avaliação de risco,^{6,7} podendo ser recalibrados quando utilizados em populações diferentes.⁶ As atuais Recomendações Europeias Conjuntas sobre prevenção da DCV na prática clínica⁵ recomendam a utilização do sistema SCORE, porque este é baseado em grandes conjuntos de dados de coortes, representativos da população Europeia.

As tabelas de risco como o SCORE pretendem facilitar a avaliação do risco em indivíduos aparentemente saudáveis, sem sinais de doença clínica ou pré-clínica. Os doentes que já sofreram um evento clínico como uma síndrome coronária aguda (SCA) ou um acidente vascular cerebral (AVC)

têm um risco elevado para um próximo evento e são automaticamente candidatos a uma avaliação e abordagem intensivas dos fatores de risco.

Podem então ser definidos alguns princípios muito simples de avaliação de risco, embora melhor explicados mais à frente neste capítulo, como os seguintes⁵:

- (1) **Indivíduos com**
 - **DCV conhecida**
 - **Diabetes mellitus tipo 2 ou tipo 1 com microalbuminúria**
 - **Níveis muito elevados de fatores de risco individuais**
 - **Doença renal crónica (DRC)**

têm automaticamente um RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL ELEVADO ou MUITO ELEVADO e necessitam de uma abordagem ativa de todos os fatores de risco.

- (2) **Para todos os outros indivíduos, a utilização de um sistema de avaliação de risco como o SCORE é recomendada para avaliar o risco CV global, porque muitos indivíduos possuem vários fatores de risco que, quando em combinação, podem determinar níveis inesperadamente elevados de risco CV global.**

O SCORE é diferente de sistemas de avaliação de risco anteriores, em vários pontos importantes, e foi um pouco modificado para as presentes recomendações.

O sistema SCORE avalia o risco a 10 anos para o primeiro evento aterosclerótico fatal, seja um enfarte do miocárdio, AVC, ou outra doença arterial oclusiva, incluindo a morte súbita de causa cardíaca. As estimativas de risco foram apresentadas em tabelas para regiões da Europa de risco elevado e baixo (ver Figuras 1 e 2). Todos os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) que poderiam ser razoavelmente admitidos como ateroscleróticos foram incluídos. A maior parte dos outros sistemas avalia apenas o risco de DC.

A nova nomenclatura nas Recomendações de 2007⁵ assume que todos os indivíduos com um risco de morte por DCV a 10 anos \geq 5% têm um risco aumentado. As razões que levaram a manter um sistema que avalia os eventos fatais em oposição aos eventos totais (fatais + não fatais) tem a ver com o fato dos eventos não fatais estarem dependentes da definição, desenvolvimentos nos testes diagnósticos e métodos de confirmação, todos eles podendo variar, resultando em multiplicadores muito variáveis para a conversão de eventos fatais em eventos totais. Para além do mais, as tabelas de eventos totais, em contraste com as baseadas na mortalidade, não podem ser facilmente recalibradas para se adequarem a diferentes populações.

Naturalmente, o risco de eventos totais (fatais + não fatais) é mais elevado, e os clínicos pedem frequentemente a sua quantificação. Os dados SCORE indicam que o risco de um evento de DCV total (fatal + não fatal) é cerca de três vezes superior ao risco de DVC fatal para o sexo masculino, de maneira que um risco SCORE de 5% se traduz num risco de DCV total de 15% (eventos fatais + não fatais); o fator de conversão é ligeiramente superior para mulheres e inferior para idosos.

Os clínicos necessitam muitas vezes de valores limite que desencadeiem certas intervenções, o que é problemático, uma vez que o risco é uma variável contínua e não existe um limite para o qual, por exemplo, um medicamento seja automaticamente indicado, o que é verdade para todos os fatores de risco contínuos, como o colesterol plasmático ou a pressão arterial sistólica. Sendo assim, os valores alvo que são propostos neste documento refletem este conceito. Os indivíduos jovens com elevados níveis de fatores de risco colocam um problema específico; um risco absoluto baixo pode esconder um risco

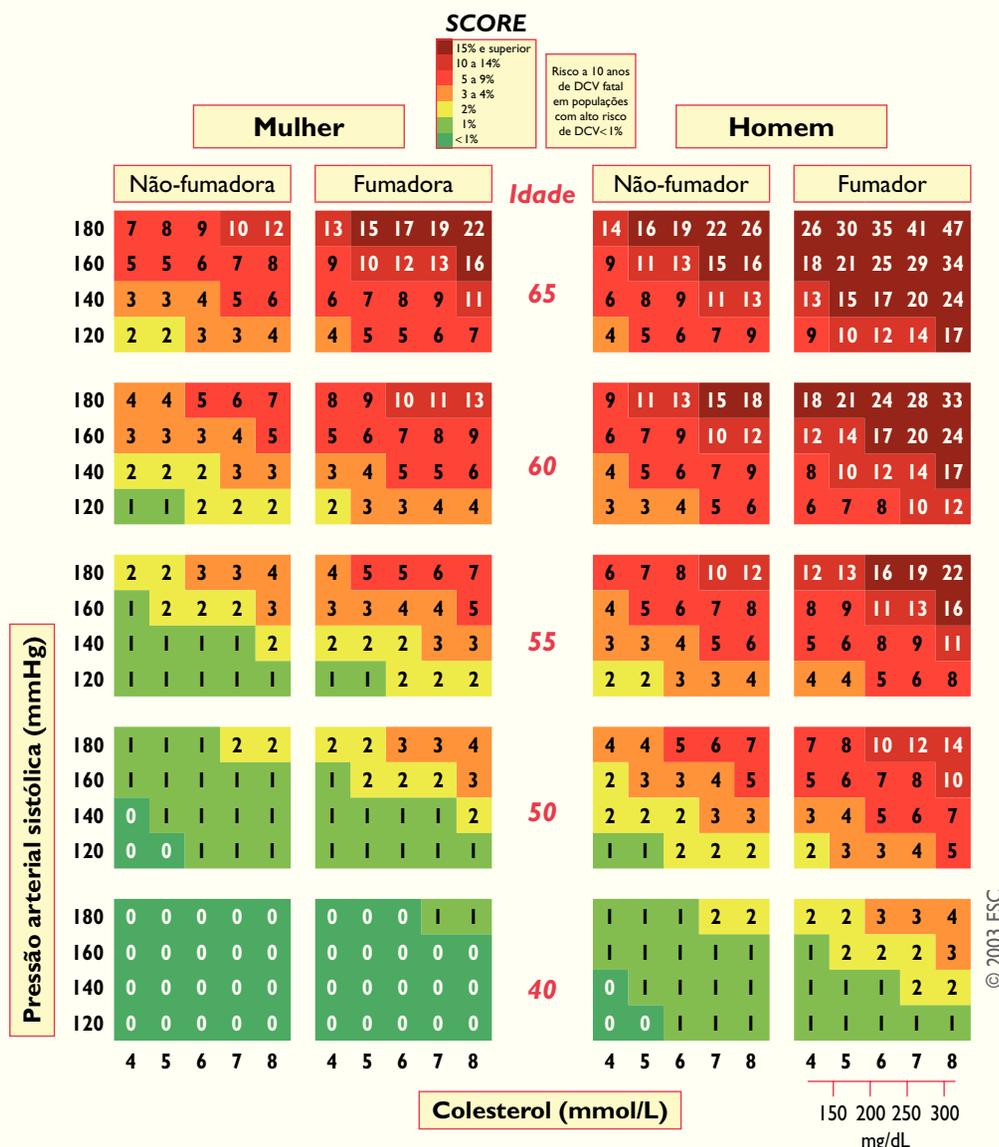


Figura 1 Tabela SCORE: risco a 10 anos de doença cardiovascular (DCV) fatal em populações com **alto risco de DCV**, baseado nos seguintes fatores de risco: idade, sexo, hábitos tabágicos, pressão arterial sistólica e colesterol total. De modo a converter o risco de DCV fatal em risco de DCV total (fatal + não fatal), multiplicar por 3 nos homens e por 4 nas mulheres, e ligeiramente menos nos mais idosos. Nota: a tabela SCORE deve ser utilizada em indivíduos sem clínica franca de DCV, diabetes, doença renal crônica ou níveis muito elevados de fatores de risco individuais, uma vez que estes indivíduos já se encontram em risco elevado e necessitam de aconselhamento intensivo sobre os fatores de risco.

relativo muito elevado, que necessite de aconselhamento intensivo de alterações do estilo de vida. Foi por isso adicionada uma tabela de risco relativo às tabelas de risco absoluto para demonstrar que, especialmente em indivíduos jovens, as alterações no estilo de vida podem reduzir substancialmente o risco relativo, para além de reduzir o aumento do risco absoluto que ocorrerá com a idade (Figura 3).

Outro problema está relacionado com os indivíduos idosos. Em algumas categorias etárias, uma grande maioria, especialmente de homens, obterá riscos calculados de morte CV superior ao nível dos 5-10%, baseando-se apenas na idade (e sexo), mesmo quando outros níveis de fatores de risco CV forem relativamente baixos. Isto pode levar a uma utilização excessiva de medicamentos nos idosos e deve ser avaliado cuidadosamente pelos clínicos.

São apresentadas tabelas para o CT. Contudo, pesquisas subsequentes na base de dados SCORE^{10,11} mostraram que o C-HDL

pode contribuir substancialmente para a avaliação do risco, se valorizado como uma variável independente. Por exemplo, o C-HDL modifica o risco em todos os níveis de risco calculados a partir das tabelas SCORE de colesterol.¹⁰ Para além do mais, este efeito é visível em ambos os sexos e em todos os grupos etários, incluindo as mulheres mais idosas.¹¹ Isto é particularmente importante para os níveis de risco imediatamente inferiores ao limiar dos 5%, para uma modificação intensiva de risco; muitos destes indivíduos serão candidatos a aconselhamento intensivo se o seu C-HDL for baixo.¹⁰ As tabelas que incluem o C-HDL estão disponíveis como Anexo I a estas Recomendações, no website da SEC (www.escardio.org/guidelines). O impacto adicional do C-HDL na avaliação do risco encontra-se ilustrado nas Figuras 4 e 5. A versão eletrónica do SCORE, o HeartScore, está a ser modificada de modo a entrar em conta com o C-HDL, e recomendamos a sua utilização através de www.heartscore.org tendo em vista um aumento da

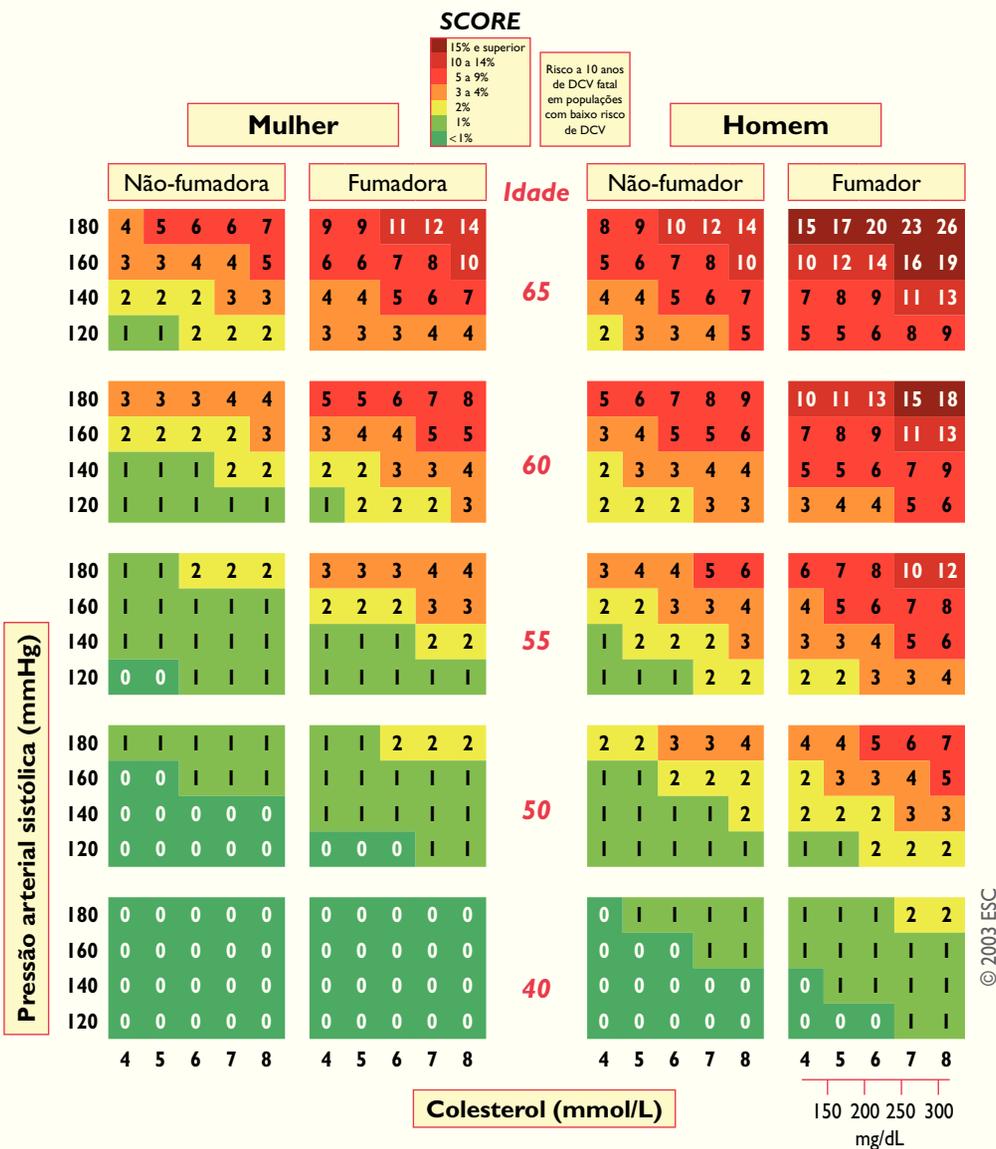


Figura 2 Tabela SCORE: risco a 10 anos de doença cardiovascular (DCV) fatal em populações com **baixo risco de DCV**, baseado nos seguintes fatores de risco: idade, sexo, hábitos tabágicos, pressão arterial sistólica e colesterol total. De modo a converter o risco de DCV fatal em risco de DCV total (fatal + não fatal), multiplicar por 3 nos homens e por 4 nas mulheres, e ligeiramente menos nos mais idosos. Nota: a tabela SCORE deve ser utilizada em indivíduos sem clínica franca de DCV, diabetes, doença renal crónica ou níveis muito elevados de fatores de risco individuais, uma vez que estes indivíduos já se encontram em risco elevado e necessitam de aconselhamento intensivo sobre os fatores de risco.

fiabilidade da avaliação do risco. O HeartScore também incluirá novos dados sobre o índice de massa corporal (IMC).

O papel de um nível elevado de TG plasmáticos como preditor de DCV tem sido debatido há vários anos. Os níveis de TG em jejum relacionam-se com o risco numa análise univariada, mas o efeito é atenuado pelo ajustamento a outros fatores, especialmente ao C-HDL. Mais recentemente, a atenção foi focada nos valores de TG pós-prandiais, que podem estar mais fortemente associados ao risco, independentemente do efeito do C-HDL.¹² Atualmente os níveis de TG não estão incluídos nas tabelas de risco. O efeito de fatores de risco adicionais, como a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e a homocisteinemia, também foi considerado. A sua contribuição para as avaliações do risco absoluto de DCV para doentes individuais (para além dos fatores já reconhecidos) é geralmente modesta.

O impacto da diabetes auto-relatada foi reexaminado. O impacto da diabetes no risco parece ser mais elevado que nos sistemas de avaliação de risco baseados na coorte de Framingham, com riscos relativos de ~5 nas mulheres e ~3 nos homens.

Nas Figuras 1-5 os valores equivalentes aproximados (~) para o CT são:

| mmol/L | ~mg/dL |
|--------|--------|
| 4 | 150 |
| 5 | 190 |
| 6 | 230 |
| 7 | 270 |
| 8 | 310 |

Tabela de Risco Relativo

Esta tabela pode ser utilizada para demonstrar a indivíduos mais jovens com reduzido risco absoluto que, relativamente a outros do seu grupo etário, o seu risco pode ser várias vezes mais elevado que o ideal. Este facto pode ajudar a motivação relativamente a decisões em relação à evicção tabágica, nutrição saudável e exercício físico, assim como a identificar indivíduos candidatos a medicação.

| Pressão arterial sistólica (mmHg) | Não-fumador | | | | | Fumador | | | | |
|-----------------------------------|-------------|---|---|---|---|---------|---|---|----|----|
| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 180 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 |
| 160 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 140 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 120 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |

Colesterol (mmol/L)

© 2007 ESC

É importante realçar que esta tabela mostra o risco RELATIVO e não absoluto. Os riscos são RELATIVOS a 1, no fundo à esquerda. Sendo assim, um indivíduo na célula superior direita tem um risco 12 vezes superior a um indivíduo na célula inferior esquerda

Figura 3 Tabela de risco relativo.

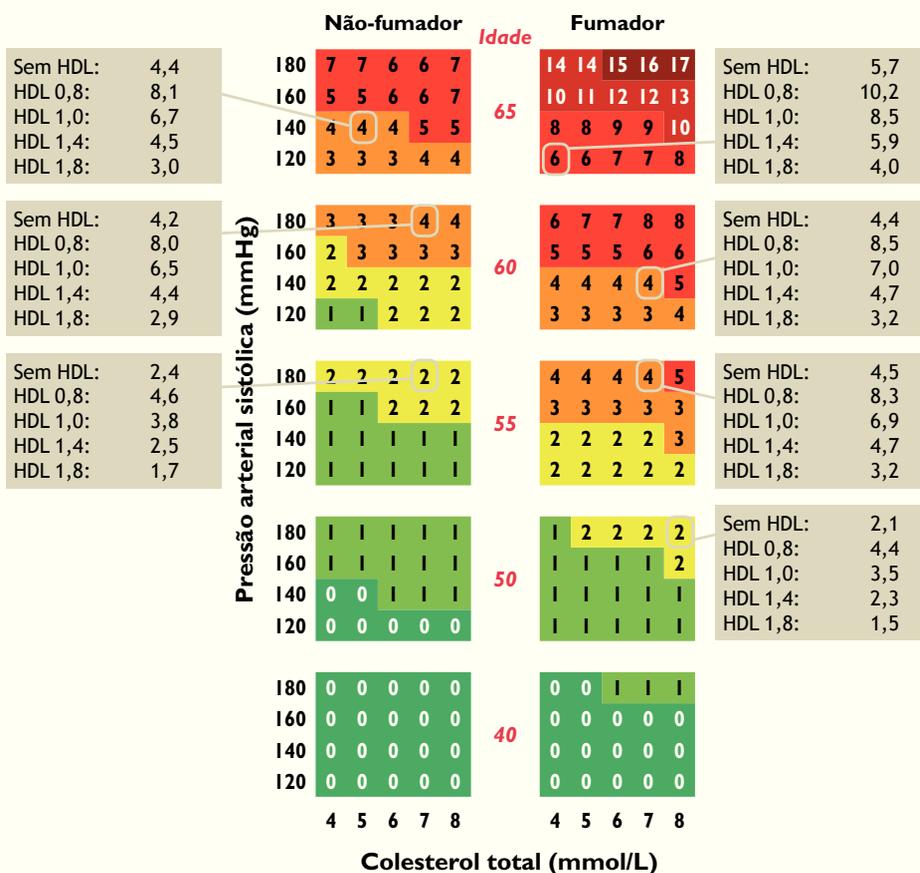


Figura 4 Distribuição do risco sem levar em conta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), para mulheres em populações com elevado risco de doença cardiovascular, com exemplos do risco estimado correspondente quando são incluídos na estimativa diferentes níveis de C-HDL.

Como utilizar as tabelas de avaliação de risco

- A utilização das tabelas de baixo risco deve ser considerada na Bélgica, França, Grécia, Itália, Luxemburgo, Espanha, Suíça e Portugal e também em países onde se tenha verificado recentemente uma diminuição substancial das taxas de mortalidade CV (ver <http://www.ehnheart.org> (estatísticas DCV) em dados recentes sobre mortalidade). A utilização das tabelas de alto risco deve ser considerada em relação a todos os outros países da Europa. NOTA: Vários países efetuaram recalibrações nacionais de modo a ter em conta tendências temporais na distribuição da mortalidade e dos fatores de risco. Essas tabelas provavelmente representam melhor os atuais níveis de risco.
- De modo a avaliar o risco de morte por DCV de uma determinada pessoa a 10 anos, deve procurar-se a tabela relativa a sexo, hábitos tabágicos e idade. Nessa tabela deve encontrar-se a célula que mais se aproxima da pressão arterial e CT da pessoa em questão. As estimativas de risco necessitarão de um ajuste para cima à medida que a pessoa se aproxima de uma nova categoria etária.
- A indivíduos de baixo risco deve ser prestado aconselhamento para que mantenham o seu estatuto de baixo risco. Embora não haja um limite universalmente aplicável, a intensidade do aconselhamento deve aumentar com o aumento do risco.
- O risco relativo pode ser inesperadamente elevado em indivíduos jovens, mesmo se o risco absoluto for baixo. A tabela de risco relativo (Figura 3) pode ser útil na identificação e aconselhamento desses indivíduos.
- As tabelas podem ser utilizadas de modo a providenciar alguma indicação sobre os efeitos da redução dos fatores de risco, uma vez que existe um lapso temporal antes da redução do risco e dado que os resultados de ensaios controlados e aleatorizados fornecem em geral melhores estimativas dos benefícios. Os indivíduos que param de fumar habitualmente reduzem o seu risco para metade.
- A presença de fatores de risco adicionais aumenta o risco (p. ex. C-HDL baixo, TG elevados).

Qualificadores

- As tabelas podem ajudar a avaliar e controlar o risco mas devem ser interpretadas à luz do conhecimento e experiência do clínico e da probabilidade pré-teste de DCV do doente.
- O risco será sobrestimado em países cuja mortalidade CV esteja a diminuir, e subestimado em países em que essa mortalidade esteja a aumentar.
- Em qualquer nível etário, a estimativa de risco é inferior para as mulheres em relação aos homens. Isto pode ser enganador, uma vez que, eventualmente, morrem tantas mulheres com DCV como homens. A inspeção das tabelas indica que o risco é apenas protelado, uma vez que, em termos de risco, uma mulher de 60 anos se assemelha a um homem de 50.

O risco será mais elevado que o indicado nas tabelas em:

- Indivíduos socialmente excluídos; a exclusão potencia muitos outros fatores de risco.
- Indivíduos sedentários e indivíduos com obesidade central; estas características determinam muitos dos outros aspetos de risco listados abaixo.
- Indivíduos com diabetes: uma reanálise da base de dados SCORE indica que os indivíduos com diabetes conhecida têm um risco muito aumentado; cinco vezes superior nas mulheres e três vezes superior nos homens.
- Indivíduos com C-HDL ou apolipoproteína AI (apo AI) baixos, níveis elevados de TG, fibrinogénio, homocisteína, apolipoproteína B (apo B) e lipoproteína (a) [Lp(a)], hipercolesterolemia familiar (HF), ou PCR-as aumentada; estes fatores indicam um nível de risco superior em ambos os sexos, em todos os níveis etários e em todos os níveis de risco. Como foi mencionado anteriormente, o impacto do C-HDL na avaliação do risco encontra-se ilustrado em material suplementar (ver Anexo I).
- Indivíduos assintomáticos com evidência pré-clínica de aterosclerose, por exemplo pela presença de placas ou aumento da espessura íntima-média (IMT) carotídea em eco-Doppler.
- Indivíduos com insuficiência renal.
- Indivíduos com história familiar de DCV prematura, que se considera que aumente o risco 1,7 vezes nas mulheres e 2,0 vezes nos homens.
- Pelo contrário, o risco pode ser mais baixo que o esperado nos indivíduos com níveis muito elevados de C-HDL ou história familiar de longevidade.

3.2 Níveis de risco

A estimativa do risco CV global é uma variável contínua. Os valores limite que são utilizados para definirem risco elevado são em parte arbitrários e baseados nos níveis de risco para os quais existe benefício evidente nos ensaios clínicos. Na prática clínica, devem ser considerados os tópicos práticos relacionados com os cuidados de saúde locais e com os sistemas de seguros de saúde.

Não devem ser apenas os indivíduos de alto risco os identificados e controlados; os indivíduos com risco moderado devem também receber conselhos profissionais sobre alterações do estilo de vida e, nalguns casos, será necessária terapêutica medicamentosa para controlar os níveis de lípidos plasmáticos.

Nestes indivíduos deve ser feito todo o possível, de forma realista, de modo a:

- prevenir um aumento adicional do risco CV global,
- aumentar a consciência do perigo do risco CV,
- melhorar a comunicação sobre risco, e
- promover os esforços de prevenção primária.

Os indivíduos de baixo risco devem receber conselhos que os ajudem a manter este estado. Assim sendo, a intensidade das ações preventivas deve ser adequada ao risco CV global do doente.

Seguindo estas considerações, podemos propor os seguintes níveis de risco CV global:

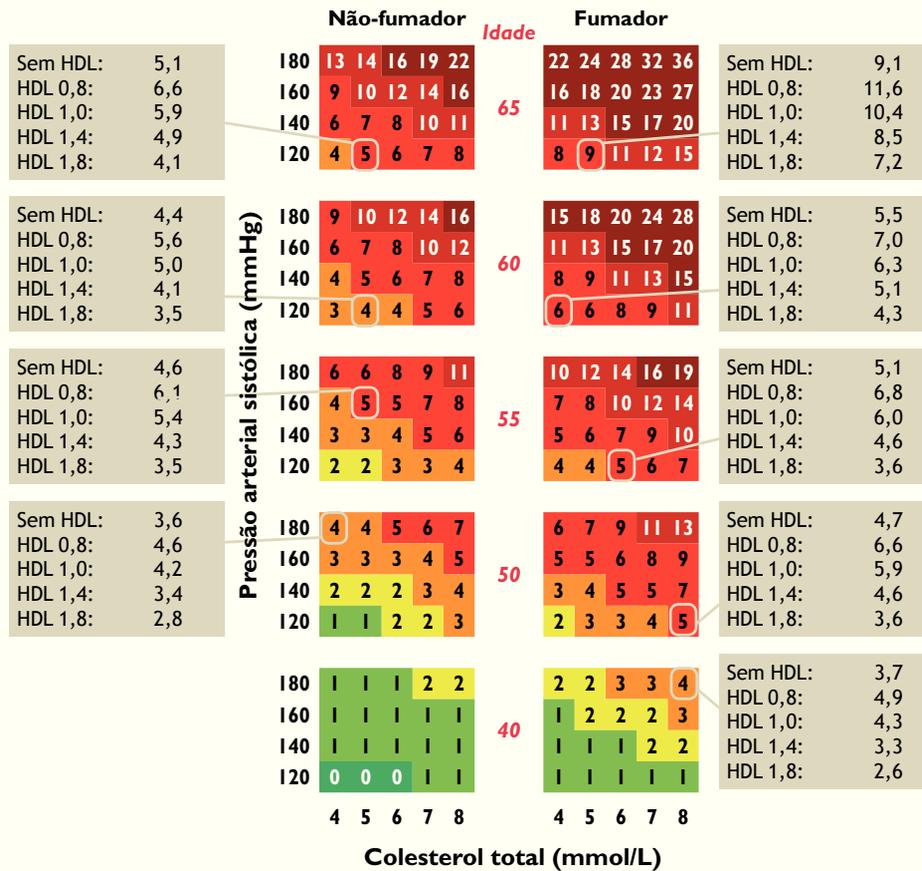


Figura 5 Distribuição do risco sem levar em conta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), para homens em populações com elevado risco de doença cardiovascular, com exemplos do risco estimado correspondente quando são incluídos na estimativa diferentes níveis de C-HDL.

1. Risco muito elevado

Indivíduos com qualquer dos itens seguintes:

- DCV documentada por testes invasivos ou não-invasivos (como angiografia coronária, medicina nuclear, ecocardiograma de esforço, medição de placas carotídeas por ecografia), enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio, SCA, revascularização coronária [intervenção coronária percutânea (ICP), cirurgia de bypass das artérias coronárias (CABG)] e outros procedimentos de revascularização arterial, AVC isquêmico, DAP.
- Doentes com diabetes tipo 2, doentes com diabetes tipo I com lesões de órgão alvo (p.ex. microalbuminúria).
- Doentes com DRC moderada a grave [taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m²].
- Um risco SCORE calculado a 10 anos ≥ 10%.

2. Risco elevado

Indivíduos com qualquer dos itens seguintes:

- Fatores de risco individuais muito elevados como dislipidemia familiar ou hipertensão grave.
- Um risco SCORE de DCV fatal calculado a 10 anos ≥ 5% e < 10%.

3. Risco moderado

Considera-se que os indivíduos têm um risco moderado quando o SCORE a 10 anos é ≥ 1% e < 5%. Muitos indivíduos de meia-idade encontram-se nesta categoria. Este risco é também modificado por uma história familiar de DC prematura, obesidade abdominal, padrão de atividade física, C-HDL, TG, PCR-as, Lp(a), fibrinogénio, homocisteína, apo B e classe social.

4. Baixo risco

Esta categoria aplica-se a indivíduos com SCORE < 1%.

Na Tabela 3 são apresentadas diferentes estratégias de intervenção, em função do risco CV global e do nível de C-LDL.

Intervenção no risco de pessoas idosas. O determinante mais forte de risco de DCV é a idade, que pode ser considerada como “tempo de exposição” aos fatores de risco. Isto faz com que a Tabela 3 possa sugerir que a maioria dos homens mais idosos, fumadores, nos países de alto risco, sejam candidatos a tratamento medicamentoso, mesmo com valores de pressão arterial e níveis lipídicos satisfatórios. Até à data, os ensaios clínicos não demonstram essa evidência, e o médico é fortemente recomendado a utilizar o discernimento clínico ao tomar decisões terapêuticas em relação aos indivíduos mais idosos, comprometendo-se firmemente a aconselhar alterações no estilo de vida e a eviçao tabágica como medidas de primeira linha.

Tabela 3 Estratégias de intervenção em função do risco CV global e níveis de C-LDL

| Risco CV global % (SCORE) | Níveis de C-LDL | | | | |
|---|--|--|---|---|---|
| | <70 mg/dL <1,8 mmol/L | 70 a <100 mg/dL 1,8 a <2,5 mmol/L | 100 a <150 mg/dL 2,5 a <4,0 mmol/L | 155 a <190 mg/dL 4,0 a <4,9 mmol/L | ≥ 190 mg/dL ≥ 4,9 mmol/L |
| <1 | Sem intervenção | Sem intervenção | Modificação do estilo de vida | Modificação do estilo de vida | Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado |
| Classe ^a /Nível ^b | I/C | I/C | I/C | I/C | Ila/A |
| ≥1 e <5 | Modificação do estilo de vida | Modificação do estilo de vida | Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado | Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado | Modificação do estilo de vida, considerar medicação se não controlado |
| Classe ^a /Nível ^b | I/C | I/C | Ila/A | Ila/A | I/A |
| ≥5 e <10, ou risco elevado | Modificação do estilo de vida, considerar medicação ^c | Modificação do estilo de vida, considerar medicação ^c | Modificação do estilo de vida, medicação imediata | Modificação do estilo de vida, medicação imediata | Modificação do estilo de vida, medicação imediata |
| Classe ^a /Nível ^b | Ila/A | Ila/A | Ila/A | I/A | I/A |
| ≥ 10 ou risco muito elevado | Modificação do estilo de vida, considerar medicação ^c | Modificação do estilo de vida, medicação imediata | Modificação do estilo de vida, medicação imediata | Modificação do estilo de vida, medicação imediata | Modificação do estilo de vida, medicação imediata |
| Classe ^a /Nível ^b | Ila/A | Ila/A | I/A | I/A | I/A |

*Em doentes com EM a terapêutica com estatinas deve ser considerada, independentemente dos níveis de LDL-C.^{13,14}

^aClasse de Recomendação.

^bNível de Evidência. Referências de nível A: 15-41.

CV = cardiovascular; EM = enfarte do miocárdio; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade.

4. Avaliação de parâmetros laboratoriais: perfil lipídico e apolipoproteínas

O rastreio de fatores de risco, incluindo o perfil lipídico, deve ser considerado em homens com idade ≥ 40 anos, e em mulheres com idade ≥ 50 anos ou na pós-menopausa, particularmente na presença de outros fatores de risco. Para além do mais, todos os indivíduos com evidência de aterosclerose em qualquer leito vascular ou com diabetes tipo 2, independentemente da idade, são considerados de risco elevado; é recomendada a avaliação do seu perfil lipídico. Os indivíduos com uma história familiar de DCV prematura também devem efetuar um rastreio precoce. Várias patologias estão associadas a DCV prematura. Os doentes com hipertensão arterial devem ser cuidadosamente avaliados em relação a perturbações metabólicas e dislipidemia concomitantes. Os doentes com obesidade central, definida para Europeus como um aumento do perímetro da cintura ≥ 94 cm para homens (90 cm para homens Asiáticos) e ≥ 80 cm para mulheres, ou com um IMC ≥ 25 kg/m² mas < 30 kg/m² (excesso de peso) ou ≥ 30 kg/m² (obesidade), também devem fazer rastreio — embora se deva reconhecer que o risco para DCV aumenta mais rapidamente à medida que o IMC aumenta, tornando-se quase exponencial a partir dos 27 kg/m².

As doenças inflamatórias crónicas auto-imunes como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico (LES) e a psoríase estão associadas a um risco CV aumentado. Os doentes com DRC (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) também têm um risco superior de eventos CV e devem ser rastreados para dislipidemias. As manifestações clínicas de dislipidemias genéticas, incluindo xantomas, xantelasmas, e

arco senil prematuro, devem ser investigadas porque podem sinalizar a presença de uma alteração grave das lipoproteínas, como a HF, a doença monogénica mais comum associada a DCV prematura. As terapêuticas anti-retrovirais podem estar associadas a aterosclerose acelerada. Também se encontra indicado o rastreio de dislipidemias em doentes com DAP, ou na presença de aumento do IMT carotídeo ou de placas carotídeas.

Finalmente, é indicado o rastreio a descendentes de doentes com dislipidemia grave [HF, hiperlipidemia combinada familiar (HCF) ou quilomicronémia] e o seu seguimento em clínicas especializadas se se encontrarem afetados. Do mesmo modo, é também recomendado o rastreio de alterações significativas das lipoproteínas em membros de uma família com DCV prematura.

As recomendações para efetuar um perfil lipídico, de modo a avaliar o risco CV global, são apresentadas na Tabela 4.

A avaliação lipídica de base sugerida é: CT, TG, C-HDL, e C-LDL, calculado pela fórmula de Friedewald, se os TG não se encontrarem elevados (> 4,5 mmol/L ou superiores a ~400 mg/dL), ou por um método direto, C-não-HDL e a taxa CT/C-HDL.

A fórmula de Friedewald, em mmol/L: C-LDL = CT – C-HDL – TG/2,2; em mg/dL: C-LDL = CT – C-HDL – TG/5.

Em alternativa, podem ser utilizadas a apo B e a taxa apo B/apo AI, consideradas pelo menos tão bons marcadores de risco quanto os parâmetros lipídicos convencionais.⁴²

Para estas análises, a maioria dos métodos comercialmente disponíveis encontra-se bem estandardizada. Os desenvolvimentos metodológicos podem provocar desvios, especialmente em doentes com níveis lipídicos muito anormais ou na presença de proteínas que causem reações cruzadas. Os recentes progressos nos analisadores bioquímicos a seco tornaram possível a análise de lípidos in loco na prática clínica.

Tabela 4 Recomendações para efetuar um perfil lipídico de maneira a avaliar o risco CV global

| Patologia | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| O perfil lipídico está indicado em doentes com: Diabetes mellitus tipo 2 | I | C |
| DCV estabelecida | I | C |
| Hipertensão | I | C |
| Hábitos tabágicos | I | C |
| IMC ≥ 30 kg/m ² ou perímetro da cintura > 94 cm (90 cm ²) nos homens, > 80 cm nas mulheres | I | C |
| História familiar de DCV prematura | I | C |
| Doença inflamatória crónica | I | C |
| Doença renal crónica | I | C |
| História familiar de dislipidemia familiar | I | C |
| O perfil lipídico pode ser considerado em homens com idade ≥ 40 anos e mulheres com idade ≥ 50 anos ou pós-menopausa | IIb | C |

^aClasse de Recomendação.

^bNível de evidência.

^cPara homens asiáticos.

CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular; IMC = índice de massa corporal;

Entre tantos meios disponíveis, apenas os produtos certificados e bem estandardizados devem ser utilizados, sempre que possível.

Jejum ou não jejum?

Se possível, a colheita de sangue deve ser efetuada depois de um jejum de 12 h, que é requerido apenas para a avaliação dos TG, também necessários para o cálculo do C-LDL pela fórmula de Friedewald.⁴³ O CT, apo B, apo AI e o C-HDL podem ser determinados em amostras sem ser em jejum. O jejum é também essencial se a glicemia for medida em programas de rastreio.

Varição intra-individual

Existe uma variação intra-individual considerável nos lípidos plasmáticos. Para o CT, foi documentada uma variação de 5-10%, e para os TG > 20%, especialmente nos indivíduos com hipertrigliceridemia (HTG). Esta variação é devida em certa medida à variação analítica, mas também a fatores ambientais como a dieta, a atividade física e a uma variação sazonal, com níveis mais elevados de CT e C-HDL durante o Inverno.

Análise de lípidos e lipoproteínas

Deve ser notado que ao longo desta secção a maioria dos sistemas de estimativa de risco e virtualmente todos os ensaios clínicos medicamentosos são baseados nos níveis de CT e C-LDL, e que o benefício clínico ao utilizar outros marcadores, como a apo B, o C-não-HDL e várias taxas, embora possa parecer lógico, não foi provado. Embora o seu papel esteja a ser estabelecido, os marcadores tradicionais de risco como o CT e o C-LDL mantêm-se robustos e apoiados por uma grande base de evidência. Para além do mais, vários ensaios clínicos estabeleceram para além de qualquer dúvida razoável que, pelo menos em indivíduos de risco elevado, a redução do CT

ou C-LDL está associada a uma redução estatística e clinicamente significativa da mortalidade cardiovascular. Sendo assim, o CT e o C-LDL mantêm-se como alvos primários de recomendação no presente documento.

Colesterol total

Nos programas de rastreio, recomenda-se que o CT seja utilizado para estimar o risco CV global através do sistema SCORE. A nível individual, no entanto, o CT pode ser enganador. Isto é especialmente verdade para mulheres, que muitas vezes têm níveis de C-HDL elevados, e em indivíduos com diabetes ou síndrome metabólica (SMet), que muitas vezes têm níveis reduzidos de C-HDL. Para uma análise de risco adequada, pelo menos o C-HDL e o C-LDL devem ser analisados. É de notar que a avaliação do risco global não inclui doentes com hiperlipidemia familiar (incluindo HF e HCF) ou indivíduos com CT > 8,0 mmol/L (~310 mg/dL). Estes doentes encontram-se sempre em risco elevado e devem receber atenção especial.

Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

Na maior parte dos ensaios clínicos, o C-LDL foi calculado utilizando a fórmula de Friedewald (excepto nos casos em que a elevação dos TG > 4,5 mmol/L ou mais de ~400 mg/dL).

O valor calculado do C-LDL é baseado num certo número de pressupostos:

- Podem acumular-se erros metodológicos, uma vez que a fórmula necessita de 3 valores analíticos separados – CT, TG e C-HDL.
- É presumida a existência de uma taxa constante de colesterol/TG para as VLDL. Para valores elevados de TG (> 4,5 mmol/L ou superiores a ~400 mg/dL), a fórmula não pode ser utilizada.
- A utilização da fórmula de Friedewald não é indicada quando o sangue não é colhido em jejum (classe III C). Nestas condições, pode ser determinado o C-não-HDL.

Apesar das suas limitações, o C-LDL calculado é ainda amplamente usado. Contudo, devem ser utilizados métodos diretos de determinação do C-LDL sempre que disponíveis.

Existem vários métodos de determinação direta do C-LDL já disponíveis comercialmente. A presente geração destes métodos tem boa reprodutibilidade e especificidade, e possui a vantagem de efetuar a análise num único passo e não ser sensível a variações nos níveis de TG na mesma ordem de grandeza. As comparações entre o C-LDL calculado e o C-LDL direto mostram uma boa concordância; considerando as limitações do C-LDL calculado, o C-LDL direto é recomendado, embora a maioria dos ensaios tenha sido efetuada com o C-LDL calculado.

As atuais recomendações têm como base uma grande quantidade de dados, e internacionalmente existe um bom consenso entre diferentes níveis alvo. O C-não-HDL ou a apo B podem providenciar uma melhor estimativa da concentração de partículas aterogénicas, especialmente em doentes de risco elevado com diabetes ou SMet.

Colesterol não associado a lipoproteínas de alta densidade

O C-não-HDL é utilizado como estimativa do número total de partículas aterogénicas no plasma [VLDL + lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) + LDL] e relaciona-se bem com os níveis de apo B. O C-não-HDL é facilmente calculável a partir do CT menos o C-HDL.

O C-não-HDL pode providenciar uma melhor avaliação de risco quando comparado com o C-LDL, especialmente na HTG combinada com diabetes, SMet ou DRC. Este facto é demonstrado por uma

meta-análise recente que inclui 14 ensaios com estatinas, sete ensaios com fibratos, e seis com ácido nicotínico.⁴⁴

Colesterol das lipoproteínas de alta densidade

A maioria dos testes disponíveis é de alta qualidade, mas o método utilizado deve ser avaliado segundo os métodos de referência disponíveis e controlado por programas internacionais de qualidade.

Triglicéridos

Os TG são determinados por técnicas enzimáticas precisas e baratas. Um erro muito raro é observado em doentes com hiperglicerolemia, em que são obtidos valores de TG falsamente muito elevados.

A elevação dos TG está muitas vezes associada a um baixo C-HDL e a níveis elevados de partículas pequenas e densas de LDL.

Recentemente foram publicados estudos sugerindo que o nível de TG sem ser em jejum pode ser informativo acerca de lipoproteínas remanescentes, associadas a um aumento de risco.^{12,45} Ainda se encontra em debate a utilidade desta informação na prática clínica.

Apolipoproteínas

De um ponto de vista técnico, há vantagens na determinação da apo B e da apo AI. Encontram-se disponíveis bons métodos imunoquímicos e de fácil utilização nos auto analisadores convencionais. O desempenho analítico é bom. O teste não necessita de colheita em jejum e não é sensível a níveis moderadamente elevados de TG.

Apolipoproteína B. A apo B é a maior apolipoproteína das famílias de lipoproteínas aterogénicas VLDL, IDL e LDL. A concentração de apo B é uma boa estimativa do número dessas partículas no plasma. Isto pode ter especial importância no caso de elevadas concentrações das pequenas e densas LDL. A apo B demonstrou em vários estudos prospetivos ser equivalente ao C-LDL na predição do risco. A apo B não foi avaliada como alvo terapêutico primário nos ensaios sobre estatinas, mas várias análises post-hoc desses ensaios sugerem que a apo B pode não ser apenas um marcador de risco mas também um melhor alvo terapêutico que o C-LDL.⁴⁶ As principais desvantagens da apo B são a sua não inclusão nos algoritmos para a avaliação do risco global, e o facto de não ter sido um alvo terapêutico pré-definido em ensaios controlados. Dados recentes de uma meta-análise efectuada pela Emerging Risk Factor Collaboration⁴² indicam que a apo B não traduz nenhum benefício para além do C-não-HDL ou das taxas lipídicas tradicionais. Do mesmo modo, a apo B não demonstrou nenhum benefício, para além dos marcadores lipídicos tradicionais em indivíduos com diabetes, no estudo Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD).⁴⁷ Em contraste, noutra meta-análise entre o C-HDL, o C-não-HDL e a apo B, esta última demonstrou ser superior como marcador de risco CV.⁴⁸

Apolipoproteína AI. A apo AI é a maior proteína das HDL e providencia uma boa estimativa da concentração de HDL. Cada partícula de HDL pode transportar várias moléculas de apo AI. Níveis plasmáticos de apo AI < 120 mg/dL para homens e < 140 mg/dL para mulheres correspondem aproximadamente ao que é considerado um nível baixo de C-HDL.

Taxa apolipoproteína B/apolipoproteína AI, taxa colesterol total/colesterol das lipoproteínas de alta densidade, e taxa colesterol não associado a lipoproteínas de alta densidade/ colesterol das lipoproteínas de alta densidade

As diferentes taxas fornecem informação semelhante. A taxa entre apo B e apo AI tem sido utilizada em grandes estudos prospetivos como indicador de risco. As taxas entre lipoproteínas aterogénicas

e o C-HDL (CT/C-HDL, C-não-HDL/C-HDL-C, apo B/apo AI) são úteis para a estimativa do risco, mas quer para o diagnóstico quer como alvos terapêuticos os componentes das taxas têm de ser considerados separadamente.

Lipoproteína(a)

A Lp(a) demonstrou em vários estudos ser um marcador de risco adicional.⁴⁹ A Lp(a) partilha algumas propriedades com a LDL mas contém uma proteína única, a apolipoproteína (a) [apo(a)], que é estruturalmente diferente das outras apolipoproteínas. O nível plasmático de Lp(a) é em grande parte determinado geneticamente. Encontram-se disponíveis vários métodos para determinação da Lp(a), mas é necessária uma standardização entre testes, assim como a utilização de testes insensíveis ao tamanho da amostra. A Lp(a) é geralmente expressa como massa total de Lp(a); contudo, é recomendável que seja expressa em mmol/L (ou mg/dL) de proteína Lp(a).⁵⁰ A Lp(a) plasmática não é recomendada para o rastreio do risco na população em geral; contudo, a medição da Lp(a) deve ser

Tabela 5 Recomendações para análises lipídicas como medidas para avaliação do risco de DCV

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| A utilização do CT é recomendada para estimativa do risco CV global através do sistema SCORE. | I | C |
| A utilização do C-LDL é recomendada como primeira análise lipídica para rastreio e avaliação do risco. | I | C |
| Os TG adicionam informação sobre o risco e são indicados na avaliação do risco. | I | C |
| O C-HDL é um forte fator de risco e a sua utilização na avaliação do risco é recomendada. | I | C |
| O C-não-HDL deve ser considerado como um marcador de risco alternativo, especialmente em hiperlipidemias combinadas, diabetes, SMet ou DRC. | IIa | C |
| A Lp(a) deve ser recomendada em casos seleccionados de risco elevado e em indivíduos com história familiar de DCV prematura. | IIa | C |
| A apo B deve ser considerada como marcador de risco alternativo, especialmente em hiperlipidemias combinadas, diabetes, SMet ou DRC. | IIa | C |
| A taxa apo B/apo AI combina a informação sobre risco das apo B e AI e pode ser recomendada como análise alternativa para a avaliação do risco. | IIb | C |
| A taxa C-não-HDL/C-HDL pode ser recomendada como análise alternativa para a avaliação do risco. | IIb | C |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

Apo = apolipoproteína; C-HDL=colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL=colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; CT = colesterol total; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica; Lp = lipoproteína; SMet = síndrome metabólica; TG = triglicéridos.

Tabela 6 Recomendações de análises lipídicas para caracterização de dislipidemias antes do tratamento

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b |
|---|---------------------|--------------------|
| A utilização do C-LDL é recomendada como primeira avaliação lipídica. | I | C |
| Os TG adicionam informação sobre o risco e são indicados para o diagnóstico e escolha de tratamento. | I | C |
| É recomendada a análise do C-HDL antes do início do tratamento. | I | C |
| O C-não-HDL deve ser recomendado para caracterização adicional de hiperlipidemias combinadas e dislipidemia na diabetes, SMet ou DRC. | Ila | C |
| A apo B deve ser recomendada para caracterização adicional de hiperlipidemias combinadas e dislipidemia na diabetes, SMet ou DRC. | Ila | C |
| A Lp(a) deve ser recomendada em casos selecionados de risco elevado e em indivíduos com história familiar de DCV prematura. | Ila | C |
| O CT pode ser considerado mas geralmente não é suficiente para caracterizar uma dislipidemia antes do início do tratamento. | Ilb | C |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

Apo = apolipoproteína; C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; CT = colesterol total; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crônica; Lp = lipoproteína; SMet = síndrome metabólica; TG = triglicéridos.

considerada em indivíduos com risco elevado de DCV ou com uma história familiar pesada de doença aterosclerótica prematura.⁵¹

A Tabela 5 mostra as recomendações para análises lipídicas como medidas de avaliação do risco de DCV e a Tabela 6 as recomendações de análises lipídicas para caracterização de dislipidemias; a Tabela 7 mostra as recomendações de análises lipídicas como alvos terapêuticos na prevenção de DCV.

Tamanho das partículas de lipoproteínas

As lipoproteínas constituem uma classe heterogênea de partículas, e existe muita evidência a sugerir que as diferentes subclasses de LDL e HDL podem representar diferentes riscos ateroscleróticos.⁵⁴

A determinação das LDL pequenas e densas pode ser considerada como um fator de risco emergente que poderá ser utilizado no futuro,⁵⁴ mas não é atualmente recomendada para avaliação do risco.⁵⁵

Genotipagem

Vários genes foram associados com DCVs. Atualmente a utilização de genotipagem para avaliação do risco não é recomendada. Contudo, os estudos sugerem que um painel de genótipos possa vir a ser utilizado no futuro para identificação de indivíduos de risco elevado.⁵⁶

Para o diagnóstico de hiperlipidemias familiares específicas, a genotipagem da apolipoproteína E (apo E) e de genes associados à HF pode ser considerada.

Tabela 7 Recomendações de análises lipídicas como alvos terapêuticos na prevenção de DCV

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref. ^c |
|--|---------------------|--------------------|-------------------|
| O C-LDL é recomendado como alvo terapêutico. | I | A | 15,16,17 |
| O CT deve ser considerado como alvo terapêutico se não estiverem disponíveis outras análises. | Ila | A | 5,15 |
| Os TG devem ser avaliados durante o tratamento de dislipidemias com níveis elevados de TG. | Ila | B | 52 |
| O C-não-HDL deve ser considerado como alvo secundário nas hiperlipidemias combinadas, diabetes, SMet ou DRC. | Ila | B | 48 |
| A apo B deve ser considerada como alvo terapêutico secundário. | Ila | B | 48,53 |
| O C-HDL não é recomendado como alvo terapêutico. | III | C | – |
| As taxas apo B/apo A1 e C-não-HDL/C-HDL não são recomendadas como alvos terapêuticos. | III | C | – |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência.

Apo = apolipoproteína; C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; CT = colesterol total; DCV = doença cardiovascular; DRC = insuficiência renal crônica; SMet = síndrome metabólica; TG = triglicéridos.

A apo E está presente em três isoformas (apo E2, apo E3, e apo E4). A genotipagem da apo E é utilizada principalmente para o diagnóstico da disbetalipoproteinemia (homozigotia apo E2) e é indicada em casos de hiperlipidemia combinada grave.

Já se encontram disponíveis as ferramentas para rastreio genético em famílias com HF e devem ser utilizadas em clínicas especializadas.

5. Objetivos terapêuticos

Os alvos terapêuticos das dislipidemias basearam-se principalmente em resultados de ensaios clínicos. Em quase todos os ensaios de redução lipídica, o C-LDL foi utilizado como indicador de resposta à terapêutica. Assim, o C-LDL mantém-se como alvo terapêutico primário na maioria das estratégias de abordagem clínica às dislipidemias.

A recente meta-análise Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) de vários estudos, envolvendo mais de 170.000 doentes, confirmou que a redução na DCV era dose-dependente em relação à diminuição do C-LDL.¹⁵

As recomendações gerais sobre prevenção da DCV na prática clínica recomendam fortemente uma modulação da intensidade das medidas preventivas de acordo com o nível de risco CV global. Assim,

os objetivos devem ser menos exigentes quando o risco CV global diminui de muito elevado para elevado ou moderado.

Cada redução de 1,0 mmol/L (~40 mg/dL) no C-LDL está associada a uma redução correspondente de 22% na mortalidade e morbidade por DCV.¹⁵

Fazendo uma extrapolação a partir dos dados disponíveis, uma redução absoluta para um nível de C-LDL < 1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL) ou pelo menos uma redução relativa de 50% no valor do C-LDL providencia o melhor benefício em termos de redução de DCV.¹⁵ Para a maioria dos doentes, este objetivo é alcançável com estatinas em monoterapia. Portanto, para doentes com risco CV muito elevado, o objetivo terapêutico para o C-LDL é < 1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL) ou uma redução ≥ 50% do valor basal de C-LDL.

Os níveis alvo para indivíduos de risco elevado são extrapolados a partir de vários ensaios clínicos.¹⁵ Para este grupo deve ser considerado um nível de C-LDL < 2,5 mmol/L (inferior a ~100 mg/dL). Os alvos secundários da terapêutica no grupo de risco elevado são baseados em extrapolação de dados; assim, é essencial um juízo clínico antes de ser implementado um plano terapêutico final. Uma vez mais, os clínicos devem exercer o seu melhor julgamento de modo a evitar a implementação prematura ou desnecessária de uma terapêutica de redução lipídica. As mudanças no estilo de vida terão um impacto importante a longo prazo na saúde, e os efeitos a longo prazo da terapêutica medicamentosa devem ser ponderados contra os seus potenciais efeitos secundários. Para indivíduos com risco moderado, deve ser considerado um C-LDL alvo < 3 mmol/L (inferior a ~115 mg/dL).

Outros alvos para além do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

Uma vez que os níveis de apo B também têm vindo a ser medidos em ensaios de resultados, em paralelo com o C-LDL, a apo B pode funcionar como substituta do C-LDL. Baseando-nos na evidência disponível, a apo B parece ser um fator de risco pelo menos tão bom como o C-LDL e constituir um melhor índice de adequação à terapêutica que o C-LDL.⁴⁶ Agora também parece existir uma menor margem de erro na determinação da apo B que na do C-LDL, particularmente em doentes com HTG. Contudo, a apo B não é atualmente analisada em todos os laboratórios clínicos. Os médicos que utilizam a apo B na sua prática clínica podem fazê-lo; os alvos terapêuticos de apo B para indivíduos de risco CV muito elevado ou risco elevado são, respetivamente, < 80 e < 100 mg/dL.

O alvo específico para o C-não-HDL deve ser 0,8 mmol/L (~30 mg/dL) mais elevado que o alvo para o C-LDL correspondente; isto corresponde ao nível de C-LDL ao qual é adicionado a fração de colesterol contida em 1,7 mmol/L (~150 mg/dL) de TG, que se encontra no limite superior do normal do que é recomendado.

O ajuste da terapêutica de redução lipídica de modo a otimizar um ou mais alvos secundários ou opcionais pode ser considerado em doentes com risco CV muito elevado, após ser alcançado o objetivo de C-LDL (ou apo B), mas as vantagens clínicas desta abordagem, no que diz respeito ao futuro do doente, continuam por esclarecer.

Até à data, não foram determinados níveis específicos para o C-HDL ou TG em ensaios clínicos, embora um aumento no C-HDL se relacione com regressão aterosclerótica e um C-HDL baixo esteja associado a um excesso de eventos e mortalidade em doentes com DC, mesmo quando o C-LDL é inferior a 1,8 mmol/L ou ~70 mg/dL. Contudo, falta a evidência de ensaios clínicos que traduza a eficácia da intervenção nessas variáveis, para reduzir ainda mais o risco CV, pelo que devem ser considerados alvos secundários e opcionais. A hipótese de um alvo específico para

Tabela 8 Recomendações de alvos terapêuticos para o C-LDL

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref. ^c |
|---|---------------------|--------------------|-------------------|
| Em doentes com risco CV MUITO ELEVADO (DCV estabelecida, diabetes tipo 2, diabetes tipo I com lesão de órgão alvo, DRC moderada a grave ou SCORE ≥ 10%), o C-LDL alvo é < 1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL) e/ou uma redução ≥ 50% do valor basal do C-LDL quando o valor alvo não pode ser atingido. | I | A | 15, 32, 33 |
| Em doentes com risco CV ELEVADO (fatores de risco específicos marcadamente elevados, SCORE ≥ 5 e < 10%), ou C-LDL alvo < 2,5 mmol/L (inferior a ~100 mg/dL) deve ser considerado. | Ila | A | 15, 16, 17 |
| Em doentes com risco CV MODERADO (SCORE ≥ 1 e < 5%) deve ser considerado um C-LDL alvo < 3,0 mmol/L (inferior a ~115 mg/dL). | Ila | C | – |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

CV = cardiovascular; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DCV = doença cardiovascular; IRC = insuficiência renal crónica.

a PCR-as na prevenção secundária é baseada em resultados da análise pré-determinada dos estudos Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) e A-to-Z⁵⁸ e a partir do estudo Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER),⁵⁹ que demonstrou que os doentes que alcançaram um nível de C-LDL < 2,0 mmol/L (inferior a ~80 mg/dL) e em simultâneo uma PCR-as < 2,0 mg/L tiveram a menor taxa de eventos DCV. Atualmente, a PCR-as não é recomendada como alvo terapêutico secundário para todos os indivíduos; contudo, tendo como base os dados disponíveis, pode ser útil em indivíduos perto da categoria de risco elevado, para uma melhor estratificação do seu risco CV global. Os médicos devem utilizar o seu juízo clínico ao considerarem uma intensificação terapêutica na prevenção secundária ou na prevenção primária em risco elevado.

A Tabela 8 mostra as recomendações de alvos terapêuticos para o C-LDL.

Se for utilizado o C-não-HDL, o alvo deve ser < 2,6 mmol/L (inferior a ~100 mg/dL) e < 3,3 mmol/L (inferior a ~130 mg/dL) para os indivíduos com risco CV global muito elevado e elevado, respetivamente (classe Ila B⁴⁶).

Se a apo B se encontrar disponível, o alvo é < 80 mg/dL ou < 100 mg/dL para os indivíduos com risco CV global muito elevado ou elevado, respetivamente (classe Ila B⁴⁶).

6. Modificações no estilo de vida que melhoram o perfil lipídico plasmático

O papel da alimentação na prevenção da DCV já foi revisto extensivamente.⁶⁰⁻⁶² São fortes as evidências que demonstram a influência dos fatores dietéticos diretamente sobre a aterogénese, ou através de efeitos em fatores de risco tradicionais como o perfil lipídico, a pressão arterial ou os níveis de glicemia.

Foram revistos os resultados de ensaios controlados e aleatorizados (ECAs) que relacionaram o padrão dietético com a DCV.⁶⁰ Algumas intervenções traduziram-se numa prevenção significativa da DCV, enquanto outras não. A maioria da evidência que liga a nutrição à DCV é baseada em estudos observacionais e em investigações sobre os efeitos das alterações dietéticas nos níveis lipídicos. Nesta secção, a influência das alterações no estilo de vida e dos alimentos funcionais nas lipoproteínas é considerada e resumida na Tabela 9.

6.1 A influência do estilo de vida nos níveis de colesterol total e colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

Os ácidos gordos saturados (AGS) são o fator dietético com maior impacto nos níveis de C-LDL (0,02-0,04 mmol/L ou 0,8-1,6 mg/dL de elevação do C-LDL por cada 1% de energia adicional proveniente de gordura saturada).⁶³

O ácido esteárico, em contraste com os outros AGS (láurico, mirístico, e palmítico), não aumenta os níveis de CT.

Os ácidos gordos insaturados trans podem ser encontrados em quantidades limitadas (geralmente < 5% da gordura total) nos produtos diários e em carne de ruminantes. Os “ácidos gordos parcialmente hidrogenados”, de origem industrial, representam a maior fonte de ácidos gordos trans na dieta; o consumo médio de ácidos gordos trans nos países ocidentais encontra-se entre 2 e 5% da ingestão total de energia. Quantitativamente, os ácidos gordos trans têm um efeito de elevação do C-LDL similar ao dos AGS.⁶⁴

Se 1% da energia da dieta derivada de AGS fosse substituída por ácidos gordos monoinsaturados (AGMI), o C-LDL diminuiria 0,041 mmol/L (1,6 mg/dL); se fosse substituída por ácidos gordos polinsaturados (AGPI) n-6, a redução seria de 0,051 mmol/L (2,0 mg/dL); e se fosse substituída por hidratos de carbono, a redução seria de 0,032 mmol/L (1,2 mg/dL).⁶³ Os AGPI do grupo n-3 não possuem um efeito hipocolesterolémico direto; contudo, o consumo habitual de peixe está associado a um risco CV reduzido que é em grande parte independente de qualquer efeito sobre os lípidos plasmáticos. Quando é consumido em doses farmacológicas (> 2 g/dia), o efeito dos AGPI n-3 nos níveis de C-LDL ou é neutro ou verifica-se um ligeiro aumento, com uma diminuição concomitante dos TG.⁶³ Existe uma relação positiva entre o colesterol proveniente da dieta e a mortalidade por DC, que é em parte independente dos níveis de CT. Vários estudos experimentais em humanos avaliaram os efeitos do colesterol proveniente da dieta na absorção do colesterol e no metabolismo lipídico, tendo revelado uma grande variabilidade entre indivíduos.^{66,62} Os hidratos de carbono provenientes da dieta são «neutros» sobre o C-LDL; assim sendo, os alimentos ricos em hidratos de carbono representam uma das opções possíveis para substituir as gorduras saturadas na dieta.⁶³ As fibras provenientes da dieta (particularmente do tipo solúvel), presentes em legumes, fruta, vegetais e cereais integrais têm um efeito hipocolesterolémico direto.⁶⁵ Sendo assim, alimentos com hidratos de carbono ricos em fibras representam um ótimo substituto dietético para as gorduras saturadas, de modo a maximizar os efeitos da dieta sobre o C-LDL e a minimizar possíveis efeitos adversos de uma dieta rica em hidratos de carbono sobre outras lipoproteínas.⁶⁵

A redução do peso corporal também influencia o CT e o C-LDL, mas a magnitude do efeito é pequena; em indivíduos muito obesos é observada uma diminuição na concentração de C-LDL de ~0,2 mmol/L

(~8 mg/dL) por cada 10 kg de peso perdido. Ainda menor é a redução dos níveis de C-LDL induzida pelo exercício físico regular.^{68,70}

Na Tabela 9 encontram-se resumidas as recomendações para diminuição do CT e C-LDL; dada a diversidade cultural das dietas na Europa, estas recomendações devem ser traduzidas em receitas culinárias práticas, tendo em conta os hábitos locais e os fatores socioeconómicos.

6.2 A influência do estilo de vida no nível de triglicéridos

Uma dieta principalmente composta por gordura monoinsaturada aumenta significativamente a sensibilidade à insulina, comparada com uma dieta com gordura essencialmente saturada.⁸⁴ Este facto segue em paralelo uma redução nos níveis de TG, particularmente no período pós-prandial.

Outro efeito dietético sobre os TG é observado com uma dosagem elevada de AGPI n-3 de cadeia longa; contudo, uma abordagem dietética baseada exclusivamente em alimentos naturais dificilmente alcançaria uma ingestão adequada de modo a atingir um efeito clinicamente significativo. Para atingir este objetivo, podem ser utilizados suplementos farmacológicos ou alimentos artificialmente enriquecidos com AGPI n-3.⁸⁴

Em indivíduos com HTG grave e presença de quilomicrons, também em jejum, é apropriado reduzir a quantidade total de gordura na dieta tanto quanto possível (< 30 g/dia); nestes doentes, a utilização de TG de cadeia média que evitem a formação de quilomicrons pode ser considerada, uma vez que eles são diretamente transportados e metabolizados no fígado.

O metabolismo da glicose e lipídico estão fortemente relacionados, e qualquer perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono induzida por uma dieta rica em hidratos de carbono também levará a um aumento na concentração de TG. Quanto maior e mais rápida for esta perturbação, mais pronunciadas serão as suas consequências metabólicas. A maior parte dos efeitos prejudiciais de uma dieta rica em hidratos de carbono pode ser minimizada se a digestão dos hidratos de carbono e a sua absorção forem mais lentas. O índice glicémico permite a identificação, entre os alimentos ricos em hidratos de carbono, daqueles com absorção «rápida» ou «lenta». Em particular, o efeito prejudicial de uma dieta rica em hidratos de carbono sobre os TG ocorre sobretudo quando são consumidos alimentos ricos em hidratos de carbono com um elevado índice glicémico/baixo conteúdo em fibras, sendo muito menos pronunciado se a dieta for amplamente baseada em alimentos ricos em fibra e com baixo índice glicémico.⁸⁵

Os efeitos benéficos sobre o metabolismo dos lípidos plasmáticos, induzidos por um baixo índice glicémico/elevado conteúdo em fibras, não podem ser automaticamente extrapolados para alimentos em que a frutose (um açúcar com baixo índice glicémico) represente e principal fonte de hidratos de carbono. Em contraste, a frutose presente na dieta contribui para a elevação dos TG; este efeito é dose dependente e torna-se clinicamente relevante quando a ingestão é > 10% da energia diária — com um consumo habitual de frutose entre 15 e 20% da ingestão energética, os TG plasmáticos aumentam entre 30-40%. A sacarose, um dissacárido que contém glicose e frutose, representa uma fonte importante de frutose na dieta.⁷⁶

A redução de peso aumenta a sensibilidade à insulina e diminui o nível de TG. Em muitos estudos, a redução do nível de TG devido à redução de peso situou-se entre os 20 e os 30%; este efeito é habitualmente preservado desde que não haja aumento de peso.⁷⁰

Tabela 9 Impacto de alterações específicas do estilo de vida nos níveis lipídicos

| | Magnitude do efeito | Nível de evidência | Referências |
|---|---------------------|--------------------|-------------|
| Intervenções no estilo de vida para diminuir os níveis de CT e C-LDL | | | |
| Reduzir a gordura saturada na dieta | +++ | A | 63 |
| Reduzir a gordura trans na dieta | +++ | A | 64 |
| Aumentar as fibras na dieta | ++ | A | 65 |
| Reduzir o colesterol na dieta | ++ | B | 66 |
| Utilizar alimentos funcionais enriquecidos em fitoesteróis | +++ | A | 67 |
| Reduzir o peso corporal excessivo | + | B | 68 |
| Utilizar produtos com proteína de soja | + | B | 69 |
| Aumentar a atividade física habitual | + | A | 70 |
| Utilizar suplementos de levedura de arroz vermelho | + | B | 71, 72 |
| Utilizar suplementos de policosanol | - | B | 73 |
| Intervenções no estilo de vida para reduzir o nível de TG | | | |
| Reduzir o peso corporal excessivo | +++ | A | 68 |
| Reduzir a ingestão alcoólica | +++ | A | 74 |
| Reduzir a ingestão de mono e dissacáridos | +++ | A | 75, 76 |
| Aumentar a atividade física habitual | ++ | A | 77 |
| Reduzir a quantidade total de hidratos de carbono na dieta | ++ | A | 78 |
| Utilizar suplementos de gordura polinsaturada n-3 | ++ | A | 79 |
| Substituir a gordura saturada por gordura mono ou polinsaturada | + | B | 63 |
| Intervenções no estilo de vida para aumentar o nível de C-HDL | | | |
| Reduzir a gordura trans na dieta | +++ | A | 64 |
| Aumentar a atividade física habitual | +++ | A | 77 |
| Reduzir o peso corporal excessivo | ++ | A | 68 |
| Reduzir os hidratos de carbono da dieta e substituí-los por gordura não saturada | ++ | A | 78 |
| Consumo de álcool com moderação | ++ | B | 80 |
| Nos alimentos ricos em hidratos de carbono preferir os com índice glicémico baixo e alto conteúdo de fibras | + | C | - |
| Deixar de fumar | + | B | 81 |
| Reduzir a ingestão de mono e dissacáridos | + | C | - |

+++ = acordo geral sobre os efeitos nos níveis lipídicos.

++ = efeitos menos pronunciados nos níveis lipídicos; o peso da evidência/opinião é a favor da eficácia.

+ = evidência conflitua; a eficácia é menos bem estabelecida pela evidência/opinião.

- = sem eficácia e/ou incerteza em relação à segurança.

C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG = triglicéridos.

A ingestão de bebidas alcoólicas tem um grande impacto negativo no nível de triglicéridos. Enquanto em indivíduos com HTG mesmo uma pequena quantidade de álcool pode levar a um aumento adicional da concentração de TG, na população em geral o álcool exerce efeitos nocivos no nível de TG se a ingestão exceder o que é considerado um consumo moderado (até 1-2 bebidas/dia correspondendo a 10-30 g/dia).⁷⁴

6.3 A influência do estilo de vida no nível de colesterol das lipoproteínas de alta densidade

Os AGS aumentam o nível de C-HDL em paralelo com o de C-LDL; em contraste, os ácidos gordos trans reduzem o primeiro e aumentam o segundo.

O consumo de AGMI como substituição dos AGS tem pouco ou nenhum efeito no C-HDL; os AGPI n-6 induzem uma pequena descida. Em geral, os ácidos gordos n-3 têm um efeito limitado (< 5%) no nível de C-HDL.^{63,86}

O aumento do consumo de hidratos de carbono, como substituição isocalórica das gorduras, está associado a uma diminuição significativa do C-HDL (0,1 mmol/L ou ~4 mg/dL por cada 10% de substituição energética). Contudo, quando os alimentos ricos em hidratos de carbono têm um baixo índice glicémico e um elevado conteúdo de fibras, a redução no C-HDL não é observada ou é muito pequena.^{63,87} Geralmente uma ingestão com elevado conteúdo de frutose/sacarose está associada a uma diminuição mais pronunciada do C-HDL.

Um consumo moderado de etanol (até 20-30 g/dia em homens e 10-20 g/dia em mulheres) está associado a um aumento dos níveis de C-HDL em comparação com abstémios.⁸⁶

A redução do peso tem uma influência benéfica no nível de C-HDL: é observado um aumento de 0,01 mmol/L (~0,4 mg/dL) por cada redução de um kg de peso, quando a redução de peso estabilizou. A atividade física aeróbica correspondente a um gasto de energia entre 1500 e 2200 kcal/semana, como ~25-30 km de caminhada vigorosa por semana (ou qualquer atividade equivalente), pode aumentar o nível de C-HDL entre 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6 mg/dL).⁷⁷ Parar de fumar pode também contribuir para um aumento do C-HDL.^{5,81}

6.4 Suplementos dietéticos e alimentos funcionais ativos sobre os valores lipídicos plasmáticos

Foram desenvolvidas estratégias nutricionais inovadoras para melhorar as dislipidemias; são baseadas na alteração de alguns componentes dietéticos de «risco» ou no encorajamento do consumo de alimentos funcionais especificamente identificados como «saúáveis» e/ou suplementos dietéticos; estes «nutracêuticos» podem ser utilizados quer como alternativa, quer como complemento de fármacos de redução lipídica.⁶⁹

A avaliação nutricional dos alimentos funcionais inclui não apenas a pesquisa de evidência clínica de efeitos benéficos relevantes, que melhorem o estado de saúde ou diminuam o risco de doença, mas também a demonstração de uma boa tolerância e ausência de efeitos indesejáveis. A substanciação das afirmações sobre saúde relevantes para cada alimento, deve ser baseada em resultados de estudos interventivos em humanos, que sejam consistentes com as afirmações propostas.⁸⁸

Globalmente, a evidência disponível sobre alimentos funcionais, até agora identificados neste campo, está em falta; a principal falha é a ausência de ensaios baseados em intervenções na dieta de duração suficiente para se tornarem relevantes na história natural das dislipidemias e DCV.

Fitoesteróis

Os principais fitoesteróis são o sitoesterol, o campesterol e o estigmasterol, que existem naturalmente nos óleos vegetais e, em quantidades mais pequenas, nos vegetais, frutos frescos, castanhas, cereais e legumes. A ingestão de esteróis vegetais na dieta varia entre uma média de 250 mg/dia na Europa do Norte e ~500 mg/dia nos países Mediterrânicos. Os fitoesteróis competem com o colesterol na absorção intestinal, modulando assim os níveis de CT.

Os fitoesteróis foram adicionados a pastas e óleos vegetais (margarina, manteiga e óleos de culinária funcionais) assim como a iogurtes e outros alimentos; contudo, as matrizes alimentares não

influenciam significativamente a eficácia na redução do colesterol pelos fitoesteróis em doses equivalentes. O consumo diário de 2 g de fitoesteróis pode efetivamente reduzir o CT e o C-LDL em 7-10% nos humanos, com poucos ou nenhuns efeitos sobre os níveis de C-HDL e TG, quando ingeridos com a refeição principal.⁶⁷ Atualmente não existem dados disponíveis que indiquem que a redução do colesterol através da ingestão de esteróis vegetais resulte em prevenção de DCV. A vigilância a longo prazo é também necessária para garantir a segurança da utilização regular de produtos enriquecidos com fitoesteróis. A possível diminuição dos níveis de carotenóides e vitaminas lipossolúveis devido aos esteróis/estanois pode ser prevenida com uma dieta rica nesses nutrientes.⁸⁹

Proteína de soja

A proteína de soja tem um modesto efeito na redução do C-LDL. Os alimentos com soja podem ser utilizados como uma fonte de proteína vegetal, substituta para alimentos com proteínas animais ricos em AGS, mas a redução esperada do C-LDL pode ser modesta (3-5%) e mais provável em indivíduos com hipercolesterolemia.⁹⁰

Fibras dietéticas

A evidência disponível demonstra consistentemente o efeito redutor do CT e C-LDL das fibras hidrossolúveis derivadas do farelo de aveia, β -glucano e psyllium. Os alimentos enriquecidos com estas fibras são bem tolerados, eficazes, e recomendados para a redução do C-LDL numa dose diária de 5-15 g/dia de fibras solúveis.⁹¹

Ácidos gordos insaturados n-3

A suplementação com 2-3 g/dia de óleo de peixe (rico em ácidos gordos n-3 de cadeia longa) pode reduzir os níveis de TG em 25-30%, tanto em indivíduos normolipidémicos como em hiperlipidémicos. O ácido α -linolénico (um ácido gordo n-3 de cadeia média presente em castanhas, alguns vegetais e alguns óleos de sementes) é menos eficaz na redução dos níveis de TG. Os AGPI n-3 de cadeia longa também reduzem a resposta lipídica pós-prandial. Os AGPI n-3 de cadeia longa, em doses ~3 g/dia, administrados como suplementos, podem aumentar o C-LDL em ~5% em doentes com hipertrigliceridemia grave.⁸⁵ Contudo, a suplementação em baixa dose de uma margarina com AGPI n-3 (400 mg/dia) ou com ácido α -linolénico (2 g/dia) não reduziu significativamente os níveis de TG num ECA que envolveu 4837 doentes pós-EM; esta suplementação também não reduziu a taxa de eventos CV major.⁹²

Policosanol e levedura de arroz vermelho

O policosanol é uma mistura natural de álcoois alifáticos de cadeia longa extraídos primariamente da cera da cana do açúcar.⁹³ Os estudos demonstraram que o policosanol derivado da cana do açúcar, arroz ou germen de trigo não tem efeito significativo sobre o C-LDL, C-HDL, TG, apo B, Lp(a), homocisteína, PCR-as, fibrinogénio ou fatores de coagulação sanguíneos.⁹⁴

A «levedura de arroz vermelho» (LAV) é uma fonte de pigmento fermentado utilizada na China como corante alimentar e intensificador do sabor há vários séculos. Os possíveis efeitos bioativos da LAV estão relacionados com um mecanismo similar ao das estatinas [inibição da redutase da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)]. Existem diferentes preparações comerciais de LAV com diferentes concentrações de monacolínes, os ingredientes bioativos que reduzem o CT e o C-LDL,⁷¹ mas a segurança a longo prazo do consumo regular destes produtos não se encontra bem documentado. Num ECA chinês em doentes com DC, um extrato parcialmente purificado da LAV diminuiu os eventos recorrentes em 45%.⁷²

Tabela 10 Definição de obesidade central

| | Perímetro da cintura |
|--|--|
| Caucasianos (Europeus) | Homens ≥ 94 cm; mulheres ≥ 80 cm |
| Asiáticos (Sul da Ásia), Chineses, Japoneses | Homens ≥ 90 cm; mulheres ≥ 80 cm |
| Etnias da América Central e do Sul | Utilizar as recomendações para Asiáticos até disponibilidade de dados mais específicos |
| Africanos subsaarianos | Utilizar as recomendações para Europeus até disponibilidade de dados mais específicos |
| Populações do Médio Oriente (Árabes) e Leste do Mediterrâneo | Utilizar as recomendações para Europeus até disponibilidade de dados mais específicos |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

Apo = apolipoproteína; C-HDL=colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; CT = colesterol total; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crônica; Lp = lipoproteína; SMet = síndrome metabólica; TG = triglicéridos.

6.5 Recomendações de estilos de vida

Peso corporal e atividade física

Uma vez que o excesso de peso, a obesidade e a obesidade central contribuem muitas vezes para a dislipidemia, a ingestão calórica deve ser reduzida e os gastos de energéticos aumentados nos indivíduos com excesso de peso e/ou adiposidade abdominal. O excesso de peso é definido como um IMC ≥ 25 e < 30 kg/m² e a obesidade como um IMC ≥ 30 kg/m². Os critérios para a obesidade central, definidos pela International Diabetes Federation são resumidos na Tabela 10.⁹⁵ A redução do peso corporal, mesmo se modesta (5-10% do peso basal), melhora as perturbações lipídicas e afeta favoravelmente os outros fatores de risco CV, muitas vezes presentes em indivíduos dislipidêmicos. A redução de peso pode ser conseguida diminuindo o consumo de alimentos ricos em energia, induzindo um déficit calórico de 300-500 kcal/dia. Para ser eficaz a longo prazo, este conselho deve ser incorporado em programas intensivos e estruturados de educação de estilos de vida. De maneira a facilitar a manutenção do peso corporal próximo do alvo, é sempre apropriado aconselhar os indivíduos com dislipidemia a dedicar-se a exercício físico regular, de intensidade moderada.⁵ Uma redução modesta do peso e o exercício físico regular de intensidade moderada são muito eficazes na prevenção da diabetes tipo 2, melhorando todas as anomalias metabólicas e os fatores de risco CV relacionados com a resistência à insulina, muitas vezes associados à adiposidade abdominal. A atividade física deve ser encorajada, tendo como objetivo um exercício físico regular de pelo menos 30 min/dia todos os dias.

Gorduras na dieta

A ingestão de gordura total recomendada encontra-se entre os 25 e os 35% das calorias nos adultos.^{96,97} Para a maior parte dos indivíduos, uma grande variabilidade de ingestas pode ser aceitável e depender das preferências e características individuais. Ingestas de gordura que excedam os 35% das calorias estão geralmente associadas a ingestas aumentadas tanto de calorias como de gorduras saturadas. Pelo contrário, uma ingestão reduzida de gorduras e óleos aumenta

o risco de ingestão inadequada de vitamina E e de ácidos gordos essenciais, e pode contribuir para variações desfavoráveis nas HDL.⁵

O tipo de gorduras ingeridas deve pertencer predominantemente a fontes de AGMI a AGPI tanto n-6 como n-3. Para melhorar os níveis lipídicos plasmáticos, a ingestão de gorduras saturadas deve ser inferior a 10% do total calórico. A ingestão ótima de AGS deve ser ainda mais reduzida ($< 7\%$ da energia) na presença de hipercolesterolemia. A ingestão de AGPI n-6 deve ser limitada a menos de 10% da ingestão calórica, tanto para minimizar o risco de peroxidação lipídica das proteínas plasmáticas como para evitar uma redução clinicamente relevante do C-HDL.⁵

A evidência baseada em estudos observacionais é a favor da recomendação de que a ingestão de peixe e ácidos gordos n-3 de origem vegetal (ácido α -linolénico) pode reduzir o risco de morte CV e AVC, mas não provoca grandes efeitos no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. A suplementação com doses farmacológicas de ácidos gordos n-3 ($> 2-3$ g/dia) reduz os níveis de TG, mas uma dosagem mais elevada pode aumentar o C-LDL; não existem dados disponíveis para fazer recomendações acerca de uma taxa ótima de ácidos gordos n-3/n-6.⁹⁸

A ingestão de colesterol na dieta deve ser idealmente < 300 mg/dia. Limitar o consumo de alimentos produzidos com fontes de ácidos trans é o método mais eficaz de redução da ingestão de gorduras trans abaixo de 1% do total de energia. Porque os ácidos gordos trans produzidos pela hidrogenação parcial dos óleos vegetais são responsáveis por mais de 80% da sua ingestão, a indústria alimentar tem um papel importante na diminuição do conteúdo de ácidos gordos trans dos alimentos.

Hidratos de carbono e fibras da dieta

A ingestão de hidratos de carbono pode variar entre os 45 e os 55% do total de energia. O consumo de vegetais, legumes, frutas, nozes e cereais integrais deve ser particularmente encorajado, juntamente com todos os outros alimentos ricos em fibras com baixo índice glicémico. Uma dieta modificada (baixa em gorduras) que providencie 25-40 g de fibras totais, incluindo pelo menos 7-13 g de fibra solúvel, é bem tolerada, eficaz e recomendada para controlo dos lípidos plasmáticos; pelo contrário, não há justificação para recomendar uma dieta pobre em hidratos de carbono.

A ingestão de açúcares não deve exceder 10% da energia total (em adição à quantidade presente nos alimentos naturais, como a fruta e os produtos do dia); um aconselhamento mais restritivo em relação aos açúcares pode ser útil para os indivíduos que necessitem de perder peso ou com elevados valores plasmáticos de TG. Os refrigerantes devem ser ingeridos com moderação pela população em geral e devem ser drasticamente limitados nos indivíduos com valores elevados de TG.

Álcool e tabaco

O consumo moderado de álcool (até 20-30 g/dia para homens e 10-20 g/dia para mulheres) é aceitável, desde que os níveis de TG não estejam elevados. A cessação tabágica traz claros benefícios para o risco global CV e especificamente sobre o C-HDL.⁵

Suplementos dietéticos e alimentos funcionais

Existem muitos alimentos funcionais e suplementos dietéticos atualmente promovidos como benéficos para indivíduos com dislipidemia ou para reduzir o risco de DCV. Alguns destes produtos demonstraram possuir efeitos funcionais potencialmente importantes, mas não foram testados em ensaios clínicos a longo

Tabela 11 Recomendações dietéticas para redução do CT e C-LDL

| | A preferir | A utilizar com moderação | A escolher ocasionalmente em quantidade limitada |
|------------------------------|--|---|---|
| Cereais | Cereais integrais | Pão refinado, arroz e massa, biscoitos, flocos de milho | Bolos de pastelaria, queques, tartes, croissants |
| Vegetais | Vegetais crus e cozidos | | Vegetais cozinhados com manteiga ou natas |
| Legumes | Todos (incluindo soja e proteína de soja) | | |
| Fruta | Fresca ou congelada | Seca, em geleia ou compota, em lata, em sorvete | |
| Doces e adoçantes | Adoçantes não-calóricos | Sacarose, mel, frutose, glicose, chocolate, rebuçados | Bolos, gelados |
| Carne e peixe | Peixe magro e gordo, aves domésticas sem pele | Bife magro, borrego, porco ou vitela, marisco, crustáceos | Salsichas, salame, bacon, costeletas, miudezas |
| Ovos e produtos do dia | Leite e iogurte desnatados, clara de ovo | Leite e queijo magros e outros laticínios | Queijos, natas, gema de ovo, leite e iogurte gordos |
| Molhos e gorduras culinárias | Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura | Óleos vegetais, margarinas cremosas, molhos para salada, maionese | Manteiga, margarinas sólidas, gorduras trans, óleos de coco e palma; banha, molhos confeccionados com gema de ovo |
| Nozes/sementes | | Todas | Coco |
| Processos de confeção | Grelhar, cozer, cozinhar a vapor | Tostar, refogar | Fritar |

C-LDL = colesterol das LDL; CT = colesterol total.

prazo, e devem por isso ser utilizados apenas quando a evidência disponível favorecer claramente os seus efeitos benéficos sobre os valores lipídicos plasmáticos e a sua segurança. Tendo como base a evidência atual, os alimentos enriquecidos com fitoesteróis (1-2 g/dia) podem ser considerados para indivíduos com valores de CT e C-LDL elevados, para os quais a avaliação de risco global CV não justifica a utilização de medicamentos para redução do colesterol.⁹⁹

Outras características de uma dieta saudável que contribuem para a prevenção da doença cardiovascular

A dieta deve ser variada e rica em fruta e vegetais de diferentes tipos, de modo a obter uma quantidade e variedade suficientes de anti-oxidantes.

São recomendadas pelo menos duas ou três porções de peixe por semana para a população em geral, para a prevenção da DCV, para além do consumo regular de outras fontes alimentares de AGPI n-3 (nozes, soja e óleo de linhaça); para a prevenção secundária da DCV, a quantidade recomendada de gordura insaturada n-3 deve ser de 1 g/dia, que não é fácil de obter exclusivamente a partir de alimentos naturais, pelo que pode ser considerada a utilização de nutrifármacos e/ou suplementos farmacológicos. A ingestão de sal deve ser limitada a menos de 5 g/dia, não apenas reduzindo a quantidade de sal no tempero dos alimentos como também pela redução do consumo de alimentos preservados pela adição de sal; esta recomendação deve ser mais restritiva para indivíduos com hipertensão ou SMet.⁵ As recomendações dietéticas para redução do CT e C-LDL encontram-se resumidas na Tabela 11. A Tabela 12 resume as medidas de alteração no estilo de vida e escolhas de alimentação saudável para controlo do risco CV global.

Todos os indivíduos devem ser aconselhados a adotar estilos de vida associados a um baixo risco de DCV. Os indivíduos com risco elevado, particularmente aqueles com dislipidemia, devem receber conselhos dietéticos especializados, se possível.

Tabela 12 Resumo das alterações do estilo de vida e escolhas de alimentação saudável para controlar o risco cardiovascular global

- As recomendações dietéticas devem sempre ter em conta os hábitos nutricionais locais; contudo, deve ser promovido o interesse em escolhas alimentares saudáveis de outras culturas.
- Devem ser ingeridos alimentos com variedade. A ingestão energética deve ser ajustada para prevenir o excesso de peso e a obesidade.
- O consumo de fruta, vegetais, legumes, nozes, cereais e pão integrais, peixe (especialmente gordo) deve ser encorajado.
- As gorduras saturadas devem ser substituídas pelos alimentos acima indicados e por gorduras mono e polinsaturadas de fontes vegetais, de modo a reduzir o aporte energético de gorduras para menos de 35% da energia, as gorduras saturadas para menos de 7% da energia total, as gorduras trans para menos de 1% da energia total e o colesterol da dieta para menos de 300 mg/dia.
- A ingestão de sal deve ser reduzida para menos de 5 g/dia, evitando o sal de mesa, limitando o sal na confeção e escolhendo alimentos frescos ou congelados (não conservados em sal); muitos alimentos processados ou de conveniência, incluindo o pão, têm muito sal.
- Quem bebe bebidas alcoólicas deve moderar o consumo (< 10-20 g/dia para mulheres, 20-30 g/dia para homens) e os doentes com hipertrigliceridemia devem abster-se de beber bebidas alcoólicas.
- O consumo de bebidas e alimentos com açúcares adicionados, particularmente refrigerantes, deve ser limitado, especialmente nos doentes com HTG.
- A atividade física deve ser encorajada, tendo como objetivo o exercício físico regular por pelo menos 30 min/dia todos os dias.
- A utilização e exposição a produtos tabágicos deve ser evitada.

Tabela 13 Exemplos de causas de hipercolesterolemia secundária

- | |
|-----------------------------|
| • Hipotireoidismo |
| • Síndrome nefrótica |
| • Gravidez |
| • Síndrome de Cushing |
| • Anorexia nervosa |
| • Agentes imunossupressores |
| • Corticosteroides |

7. Medicamentos para o tratamento da hipercolesterolemia

Os níveis de colesterol são determinados por múltiplos fatores genéticos assim como por fatores ambientais, principalmente pelos hábitos dietéticos. A hipercolesterolemia pode também ser secundária a outras patologias médicas.

As dislipidemias secundárias podem ter várias causas; a possibilidade de hipercolesterolemia secundária (Tabela 13) deve ser considerada antes do início do tratamento. Como exemplo, o hipotireoidismo ligeiro é bastante frequente e está associado a um aumento do colesterol; este será resolvido assim que a função tiroideia for normalizada.

7.1 Estatinas

Mecanismos de acção

As estatinas reduzem a síntese do colesterol a nível hepático, inibindo de modo competitivo a atividade da HMG-CoA. A redução na concentração de colesterol intracelular induz a expressão do recetor para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na superfície celular do hepatócito, que resulta num aumento da extração do C-LDL da corrente sanguínea e numa diminuição da concentração do C-LDL e de outras lipoproteínas circulantes contendo apo B e partículas ricas em TG.

Eficácia nos ensaios clínicos

As estatinas são dos fármacos mais estudados para prevenção CV, e a revisão de ensaios individuais encontra-se para além do objetivo das presentes recomendações.

Um número considerável de ensaios clínicos de grande escala demonstrou que as estatinas reduzem substancialmente a mortalidade e morbidade CV, tanto na prevenção primária como na secundária.¹⁵⁻¹⁷ As estatinas também demonstraram diminuir a progressão ou mesmo promover a regressão da aterosclerose coronária.¹⁸⁻⁴⁰

Meta-análises

Na meta-análise CTT foram revistos dados individuais de mais de 170000 participantes em 26 ensaios aleatorizados sobre estatinas,¹⁵ sendo relatada uma redução proporcional de 10% na mortalidade global e uma redução proporcional de 20% na mortalidade por DC por cada diminuição de 1,0 mmol/L (~40 mg/dL) de C-LDL. O risco de eventos coronários major diminuiu 23% e o risco de AVC diminuiu 17% por cada mmol/L (~40 mg/dL) de redução do C-LDL. As diminuições proporcionais nas taxas de eventos CV major por mmol/L (mg/dL) de redução no C-LDL foram muito semelhantes em todos os subgrupos examinados. Os benefícios foram significativos no primeiro ano, mas ainda superiores nos anos subsequentes. Não se verificou um aumento de risco

para qualquer causa de morte específica não CV, incluindo o cancro, nos doentes sob estatinas. O excesso de risco de rabiomólise com estatinas foi pequeno e não significativo. A informação sobre episódios de elevação das enzimas hepáticas não foi examinada nesta meta-análise. Outras meta-análises^{16,17,41} dedicaram-se à prevenção primária, apresentando resultados sobre eficácia e segurança que são em geral consistentes com as conclusões do CTT.¹⁵ No que diz respeito à relação custo/benefício e à qualidade de vida, ainda é necessária alguma precaução ao prescrever estatinas na prevenção primária para indivíduos com baixo risco CV global.⁴¹ Nas doses máximas recomendada, as diferentes estatinas possuem diferente capacidade de redução do C-LDL.

A evidência atualmente disponível sugere que o benefício clínico é em grande medida independente do tipo de estatina, mas depende da magnitude da diminuição do C-LDL; assim, o tipo de estatina utilizado deve refletir o grau de redução do C-LDL que é necessária para atingir o alvo de C-LDL para um determinado doente.^{15,100} São providenciados mais detalhes no Anexo II destas recomendações.

É proposto o seguinte esquema:

- Avaliar o risco CV global do indivíduo
- Envolver o doente nas decisões sobre controlo do risco CV
- Identificar o C-LDL alvo para esse nível de risco
- Calcular a percentagem de redução do C-LDL necessária para atingir esse objetivo
- Escolher uma estatina que, em média, possa providenciar essa redução
- Uma vez que a resposta à terapêutica com estatinas é variável, um reajuste com aumento da dose para alcançar o objetivo é mandatório
- Se a estatina não conseguir atingir o objetivo, considerar combinações terapêuticas.

É claro que estes representam apenas critérios gerais para a escolha do fármaco. O estado de saúde dos indivíduos, tratamentos concomitantes, e a tolerância ao fármaco terão grande importância na escolha final do fármaco e sua dosagem.

Efeitos secundários e interações

As estatinas diferem na sua absorção, biodisponibilidade, capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, excreção e solubilidade. A lovastatina e sinvastatina são pré-drogas, enquanto as outras estatinas disponíveis são administradas na sua forma ativa. A sua taxa de absorção varia entre 20 e 98%. Muitas estatinas sofrem metabolização hepática significativa via isoenzimas do citocromo P450 (CYPs), exceto a pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina. Estas enzimas são expressas maioritariamente no fígado e parede do tubo digestivo.

Embora o tratamento com estatinas tenha efeitos benéficos na prevenção da DCV, existe uma variação interindividual em resposta à terapêutica com estatinas, assim como em relação com a incidência de efeitos adversos.

Músculo

As estatinas são geralmente bem toleradas, e os eventos adversos graves são raros. Mais de 129.000 doentes foram estudados sistematicamente em ensaios controlados com aleatorização cega para grupos de tratamento estatina *versus* placebo.¹⁵ Alguns fatores como a idade avançada, pequena massa corporal, sexo feminino, insuficiência renal e hepática, período perioperatório, hipotireoidismo, doença multissistémica e alcoolismo aumentam a probabilidade de efeitos secundários com as estatinas.

O efeito adverso mais grave associado à terapêutica com estatinas é a miopatia, que pode progredir para rabiomólise, que por sua

vez pode levar a falência renal e à morte. A elevação da creatina fosfoquinase (CK) tornou-se o marcador primário para a morte celular e destruição muscular em curso. A libertação de mioglobina destas células pode danificar diretamente os rins. Uma elevação da CK é o melhor indicador, embora não inequívoco, da miopatia induzida por estatinas. A definição comum de uma elevação tolerável da CK tem sido um aumento cinco vezes superior ao limite superior do normal (LSN) desta enzima, medida em duas ocasiões. Ainda não é clara a maneira pela qual as estatinas lesam o músculo-esquelético. A incidência da miopatia é baixa (< 1/1000 doentes tratados) e o excesso de risco em comparação com os doentes tratados com placebo foi < 1/10.000 doentes tratados em ensaios clínicos.

A miopatia tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas com problemas médicos complexos e/ou a tomar múltipla medicação, ou em pessoas idosas, especialmente mulheres. As mialgias (sem elevação da CK) ocorrem em 5-10% dos doentes na prática clínica. Os doentes devem ser aconselhados a relatar prontamente dores musculares ou fraqueza inesperadas. Contudo, os doentes com queixas de mialgias sem elevação da CK podem continuar o tratamento se os seus sintomas forem toleráveis. Se os sintomas não forem tolerados ou forem progressivos, o fármaco deve ser suspenso. A possibilidade de reintrodução, para verificar a causa da dor, deve ser discutida com o doente, assim como uma redução de dose, substituição de fármaco e/ou combinações terapêuticas. Fármacos potentes, como a atorvastatina e a rosuvastatina, podem muitas vezes ser utilizados em dias alternados para reduzir os efeitos secundários.

Fígado

A atividade da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase no plasma é utilizada comumente pelos clínicos para avaliar lesões hepatocelulares. Estas medições têm sido monitorizadas em todos os ensaios significativos sobre estatinas. A elevação das transaminases ocorre em 0,5-2,5% dos doentes medicados com estatinas e é dose dependente. A definição comum de uma elevação significativa destas enzimas tem sido um aumento de três vezes o LSN em duas ocasiões, geralmente num curto período de dias ou poucas semanas. Ainda não foi determinado se a elevação das transaminases pelas estatinas constitui verdadeiramente um caso de hepatotoxicidade. A progressão para falência hepática é extremamente rara. A regressão da elevação das transaminases é notada frequentemente com uma redução da dose; assim, um doente com níveis aumentados de transaminases deve ser monitorizado por uma segunda avaliação da função hepática, para confirmar o achado, e ser seguido posteriormente com provas de função hepática frequentes, até a anomalia voltar ao normal. Se a elevação dos níveis de transaminases > 3 vezes o LSN ou maior persistir, o tratamento deve ser suspenso.

Diabetes tipo 2

A descoberta recente de que a incidência da diabetes pode aumentar com as estatinas não deve desencorajar o início do tratamento; a redução absoluta no risco de DCV nos doentes de risco elevado sobrepõe-se aos possíveis efeitos adversos de um muito pequeno aumento na incidência da diabetes.¹⁰¹

Outros efeitos

Os resultados de estudos observacionais sugeriram outros benefícios e efeitos adversos relacionados com o tratamento com estatinas^{102,103}, como, por exemplo, na esclerose múltipla, doença de Alzheimer e doenças respiratórias. Estes resultados necessitam de confirmação,

preferencialmente através de ECAs, e realçam a necessidade de fármaco-vigilância a longo prazo.

Interações

Foram descritas várias interações farmacológicas com as Estatinas, que podem aumentar o risco de efeitos secundários. Os inibidores e indutores de vias enzimáticas envolvidas no metabolismo das estatinas encontram-se resumidos numa tabela, no Anexo III destas recomendações. Todas as estatinas atualmente disponíveis, excepto a pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina, sofrem metabolismo hepático pelos CYPs. Estas isoenzimas encontram-se sobretudo expressas no fígado e intestino. A pravastatina não é submetida a metabolismo pelo sistema CYP, sendo metabolizada por sulfatação e conjugação. As isoenzimas CYP3 A são as mais abundantes, mas outras isoenzimas como a CYP3 A4, CYP2 C8, CYP2 C9, CYP2 C19 e CYP2 D6 também estão envolvidas no metabolismo das estatinas. Sendo assim, outros substratos farmacológicos destes CYPs podem interferir com o metabolismo das estatinas. Reciprocamente, o tratamento com estatinas pode interferir com o catabolismo de outros fármacos metabolizados pelos mesmos sistemas enzimáticos.

As combinações de estatinas com fibratos podem aumentar o risco de miopatia. O risco é mais elevado para o gemfibrozil, e a associação de gemfibrozil com estatinas deve ser evitada. O aumento do risco de miopatia ao combinar estatinas com outros fibratos, como o fenofibrato, bezafibrato ou ciprofibrato, parece ser pequeno.^{104,105} O aumento do risco de miopatia com a associação com o ácido nicotínico tem sido debatido, mas nas mais recentes revisões não foi encontrado um aumento de risco de miopatia com este fármaco.^{106,107}

7.2 Sequestradores dos ácidos biliares

Mecanismos de ação

Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol. Os ácidos biliares são libertados para o lúmen intestinal, mas na sua grande maioria são devolvidos ao fígado, a partir do íleon terminal, por absorção ativa. Os dois sequestradores de ácidos biliares mais antigos, a colestiramina e o colestipol, são ambos resinas de permuta por ácidos biliares. Recentemente foi introduzido o colesevelam no mercado. Os sequestradores dos ácidos biliares não são absorvidos sistemicamente ou alterados por enzimas digestivas. Assim, os efeitos clínicos benéficos são indiretos. Ligando-se aos ácidos biliares, os fármacos impedem a entrada dos ácidos biliares no sangue e removem grande parte dos ácidos biliares da circulação enterohepática. O fígado, depletado de biliar, sintetiza mais a partir das reservas hepáticas de colesterol. A diminuição dos ácidos biliares que retornam ao fígado leva a uma regulação positiva das enzimas chave responsáveis pela síntese dos ácidos biliares a partir do colesterol, particularmente a CYP7 A1. O aumento do catabolismo do colesterol para ácidos biliares leva a um aumento compensatório da atividade hepática do RLDL, captando o C-LDL em circulação e assim reduzindo os níveis de C-LDL. Estes agentes também diminuem a glicemia em doentes hiperglicémicos; contudo, o mecanismo por detrás desta redução não é completamente claro.

Eficácia em ensaios clínicos

Na dose máxima de 24 g de colestiramina, 20 g de colestipol ou 4,5 g de colesevelam foi observada uma redução no C-LDL entre 18-25%. Não se verificou nenhum efeito major no C-HDL, enquanto os TG podem aumentar nalguns doentes com predisposição.

Em ensaios clínicos, os sequestradores dos ácidos biliares contribuíram bastante para demonstrar a eficácia da diminuição do C-LDL na redução

dos eventos CV em indivíduos com hipercolesterolemia, com um benefício proporcional à descida do C-LDL.¹⁰⁸

Efeitos secundários e interações

Os efeitos adversos gastrointestinais (mais frequentemente flatulência, obstipação, dispepsia e náuseas) estão muitas vezes presentes com estes fármacos, mesmo em doses baixas, o que limita a sua utilização prática. Estes efeitos secundários podem ser atenuados iniciando o tratamento com uma dose baixa e ingerindo muitos líquidos com o fármaco. A dose deve ser aumentada gradualmente. Foi documentada a absorção diminuída das vitaminas lipossolúveis. Para além do mais, estes fármacos podem aumentar os TG em certos doentes.

Os sequestradores de ácidos biliares provocam interações medicamentosas importantes com muitos fármacos prescritos com frequência, pelo que devem ser administrados 4 horas antes ou 1 hora após os outros medicamentos. O colesvelam representa uma nova formulação de sequestradores dos ácidos biliares, que pode ser mais bem tolerado que a colestiramina. O fármaco reduz o C-LDL e também melhora a hemoglobina glicosilada (Hb_{A1c}) em doentes com diabetes tipo 2.^{109,110} O colesvelam tem menos interações com outros fármacos e pode ser tomado conjuntamente com estatinas. No entanto, no que diz respeito a outros fármacos, devem ser aplicados as mesmas regras gerais de administração que para os outros sequestradores dos ácidos biliares.

7.3 Inibidores da absorção do colesterol

Mecanismos de ação

O ezetimibe é o primeiro fármaco para redução lipídica que inibe a captação intestinal do colesterol da dieta e biliar sem afetar a absorção dos nutrientes lipossolúveis. Inibindo a absorção do colesterol ao nível da bordadura em escova do intestino (muito provavelmente interagindo com a proteína NPC1 L1), o ezetimibe reduz a quantidade de lipoproteínas com colesterol em circulação para fígado. Em resposta à diminuição de aporte de colesterol, o fígado reage, regulando positivamente o RLDL, que por sua vez leva a uma captação aumentada de LDL do sangue.

Eficácia em ensaios clínicos

Em ensaios clínicos o ezetimibe em monoterapia reduz o C-LDL em doentes com hipercolesterolemia entre 15-22%. A terapêutica combinada com ezetimibe e uma estatina providencia uma redução adicional nos níveis de C-LDL de 15-20%. A eficácia do ezetimibe em associação com a sinvastatina foi avaliada em doentes com estenose aórtica no ensaio Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)³⁸ e em doentes com IRC no Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (ver Secções 7.5.2 e 10.9). No estudo SHARP foi demonstrada uma redução de 17% nos eventos CV no braço sinvastatina-ezetimibe versus placebo.¹¹¹

O ezetimibe pode ser utilizado como terapêutica de segunda linha em associação com estatinas, quando o alvo terapêutico não é atingido na dose máxima de estatina tolerada ou em doentes intolerantes a estatinas ou com contra-indicações para esses fármacos.

Efeitos secundários e interações

O ezetimibe é rapidamente absorvido e extensivamente metabolizado a glucoronido de ezetimibe, que é farmacologicamente ativo. A dose recomendada de ezetimibe de 10 mg/dia pode ser administrada de manhã ou à noite, independentemente das ingestas alimentares. Não se verificam efeitos clinicamente significativos da idade, sexo ou raça na farmacocinética do ezetimibe, e não é necessário o ajuste de dose

para doentes com insuficiência hepática moderada ou insuficiência renal moderada a grave. O ezetimibe pode ser co-administrado com qualquer dose de qualquer estatina. Não foram relatados efeitos secundários major; os efeitos secundários mais frequentes são elevações moderadas das enzimas hepáticas e dores musculares.

7.4 Ácido nicotínico

O ácido nicotínico tem uma vasta atividade moduladora lipídica, aumentando o C-HDL de maneira dose dependente por ~25%, e reduzindo tanto o C-LDL por 15-18% e os TG por 20-40% na dose de 2 g/dia. O ácido nicotínico é único ao reduzir os níveis de Lp(a) em mais de 30% nesta dose. É por isso utilizado principalmente em indivíduos com níveis baixos de C-HDL, como é típico na hiperlipidemia mista, HTG, ou na HCF, mas também pode ser utilizado em indivíduos com resistência à insulina (diabetes tipo 2 e SMet). O ácido nicotínico pode ser utilizado em combinação com estatinas (ver também Secções 8.3 e 8.5.2).¹¹²

7.5 Associações terapêuticas

Embora os níveis alvo de C-LDL sejam atingidos com a monoterapia em muitos doentes, uma proporção de indivíduos de risco elevado ou doentes com níveis muito elevados de C-LDL necessita de tratamento adicional. Há também doentes intolerantes a estatinas ou que não toleram as doses mais elevadas de estatinas. Nestes casos deve ser considerada uma combinação terapêutica.¹¹³

7.5.1 Estatinas e sequestradores dos ácidos biliares

A combinação de uma estatina com colestiramina, colestipol ou colesvelam pode ser útil de modo a atingir o objetivo de C-LDL. Em média, a junção de um sequestrador de ácidos biliares a uma estatina reduz adicionalmente o C-LDL em 10-20%. Contudo, não existem ensaios clínicos com resultados de eventos CV publicados sobre a combinação de sequestradores de ácidos biliares convencionais ou colesvelam com outros medicamentos. Foi demonstrado que a combinação diminui a aterosclerose, através da avaliação por angiografia coronária.¹¹³⁻¹¹⁵

7.5.2 Estatinas e inibidores da absorção do colesterol

A combinação do ezetimibe com uma estatina reduz o C-LDL em 15-20% adicionais.¹¹⁶ Os resultados do estudo SEAS em doentes com estenose aórtica assintomática demonstraram que o ezetimibe e a sinvastatina utilizados conjuntamente reduzem a incidência de eventos de DCV isquémica (até 46% nos doentes com estenose aórtica menos grave), mas não os eventos relacionados com a estenose valvular aórtica.³⁸ Recentemente foram apresentados dados do estudo SHARP, com resultados positivos nos doentes com IRC (ver Secção 10.9).¹¹¹

7.5.3 Outras combinações

Nos doentes de risco elevado, como aqueles com HF, ou em casos com intolerância a estatinas, podem ser consideradas outras combinações. A co-administração de ezetimibe e sequestradores dos ácidos biliares (colesvelam, colestipol ou colestiramina) resulta numa redução adicional dos níveis de C-LDL, sem efeitos adversos adicionais, quando comparado com o tratamento apenas com sequestradores dos ácidos biliares. A junção de ezetimibe e ácido nicotínico reduz adicionalmente o C-LDL e não afeta o aumento do C-HDL induzido pelo ácido nicotínico. A terapêutica tripla (sequestrador dos ácidos biliares, estatina e ezetimibe ou ácido nicotínico) reduzirá ainda mais o C-LDL. Ensaios clínicos, com resultados de eventos, destas combinações não foram efetuados.

Os alimentos funcionais contendo fitoesteróis, assim como os suplementos de esteróis vegetais, reduzem os níveis de C-LDL até ~5-10% em doentes que tomam uma dose estável de estatina; esta combinação é também bem tolerada e segura⁶⁷ (ver também a Seção 6.4). Contudo, ainda não está provado se isto pode diminuir o risco de DCV, uma vez que não há estudos disponíveis para avaliar resultados de eventos CV, com a combinação de esteróides vegetais com medicamentos redutores de lípidos.

7.6 Aférese de lipoproteínas de baixa densidade

Existem raros doentes com hiperlipidemias graves, especialmente a HF homocigótica e heterocigótica grave, que necessitam de avaliação especializada, considerando a necessidade de aférese de LDL. Através desta técnica onerosa mas eficaz, as LDL e Lp(a) são removidas do plasma durante a circulação extracorporeal semanal ou quinzenalmente. É claramente um procedimento que apenas é efetuado em centros altamente especializados.

7.7 Perspetivas futuras

Recentemente um número de novos fármacos promissores chegaram a ensaios clínicos de fase III e demonstraram diminuir eficazmente o C-LDL nas hipercolesterolemias graves, incluindo os inibidores da proteína de transferência microssómica (MTP),¹¹⁷ agentes miméticos da hormona tiroideia com seletividade hepática,¹¹⁸ e oligonucleótidos como o mipomersen que suprime especificamente a apo B.¹¹⁹ Todas estas abordagens podem ajudar à obtenção de alvos terapêuticos em doentes com formas graves ou familiares de hiperlipidemia, especialmente doentes com HF.

As recomendações para o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia encontram-se resumidas na Tabela 14.

8. Medicamentos para o tratamento da hipertrigliceridemia

Triglicéridos e risco de doença cardiovascular

Embora o papel dos TG como fator de risco para a DCV tenha sido fortemente debatido, os dados atuais são a favor do papel das lipoproteínas ricas em TG como fator de risco para DCV.¹²¹ Grandes estudos prospetivos recentes relataram que os TG sem ser em jejum predizem o risco de DCV mais fortemente que os TG em jejum.^{124,5} Ainda continua por esclarecer se o impacto dos níveis elevados de TG no risco de DCV se deve à carga de partículas remanescentes, às partículas LDL pequenas e densas ou à associação a baixos níveis de HDL.¹²¹ Recentemente, o C-não-HDL demonstrou ser um bom marcador substituto para os TG e remanescentes.⁴¹ O peso da HTG como fator de risco de DCV é sublinhado pelo facto de cerca de um terço dos indivíduos adultos terem TG > 1,7 mmol/L (superior a ~150 mg/dL).¹²² A HTG pode ter diferentes causas (Tabela 15).

8.1 Abordagem terapêutica da hipertrigliceridemia

Ações para prevenir a pancreatite aguda

Um dos maiores riscos clínicos de TG muito elevados é a pancreatite aguda. O risco de pancreatite é clinicamente significativo se os TG excedem os 10 mmol/L (superiores a ~880 mg/dL) e as ações para

Tabela 14 Recomendações para o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref. ^c |
|---|---------------------|--------------------|-------------------|
| Prescrever uma estatina até à dose máxima recomendada ou à dose mais elevada tolerada para atingir o nível alvo. | I | A | 15, 16, 17 |
| No caso de intolerância a estatinas, devem ser considerados os sequestradores dos ácidos biliares ou o ácido nicotínico. | IIa | B | 108, 120 |
| Um inibidor seletivo da absorção do colesterol, sozinho ou em combinação com sequestradores dos ácidos biliares ou ácido nicotínico, também pode ser considerado no caso de intolerância a estatinas. | IIb | C | - |
| Se o nível alvo não é alcançado, a combinação da estatina com um inibidor seletivo da absorção do colesterol ou um sequestrador dos ácidos biliares ou o ácido nicotínico pode ser considerada. | IIb | C | - |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

prevenir a pancreatite aguda são obrigatórias. De notar que a HTG é a causa de ~10% de todos os casos de pancreatite, e os doentes podem desenvolver pancreatite mesmo quando a concentração de TG se encontra entre as 5 e as 10 mmol/L (~440-880 mg/dL).

O doente deve ser admitido no hospital se estiver sintomático ou ser submetido a um seguimento cuidadoso dos valores de TG. A restrição de calorias e conteúdo em gorduras (recomendados 10-15%) na dieta e a abstinência alcoólica são obrigatórias. Deve ser iniciada terapêutica com fibratos (fenofibrato) e terapêutica adjunta com ácidos gordos n-3 (2-4 g/dia) ou ácido nicotínico. Em doentes com diabetes deve ser iniciada insulina para obter um bom controlo glicémico. Em geral, observa-se uma rápida descida dos valores de TG em 2-5 dias. Em contexto agudo, a aférese consegue baixar os níveis de TG rapidamente.¹²³

Estratégias para controlar os triglicéridos plasmáticos

Embora o papel dos TG como fator de risco para a DCV permaneça incerto, é desejável um nível de TG em jejum < 1,7 mmol/L ou inferior a ~150 mg/dL.

O primeiro passo consiste em considerar causas possíveis de HTG e avaliar o risco CV global. O objetivo principal será atingir o nível alvo de C-LDL baseado no nível de risco CV global. Quando comparada com a evidência avassaladora sobre os benefícios da redução do C-LDL, a evidência sobre os benefícios da redução de níveis elevados de TG ainda é modesta.

Alterações do estilo de vida

A influência das mudanças no estilo de vida nos níveis de TG está bem documentada. A redução de peso, conjuntamente com um programa de atividade física regular, de intensidade moderada, pode reduzir os TG entre 20 a 30% e deve ser obrigatória para todos os doentes com obesidade, SMet ou diabetes tipo 2.

Tabela 15 Causas possíveis de HTG

| |
|--|
| • Predisposição genética |
| • Obesidade |
| • Diabetes tipo 2 |
| • Consumo de álcool |
| • Dieta rica em hidratos de carbono simples |
| • Doença renal |
| • Hipotireoidismo |
| • Gravidez (as concentrações de TG duplicam fisiologicamente durante o terceiro trimestre) |
| • Doenças auto-imunes, como a paraproteinemia ou o LES |
| • Múltiplos fármacos, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> ▷ Corticosteróides ▷ Estrogénios, especialmente os administrados oralmente ▷ Tamoxifeno ▷ Anti-hipertensores: p.ex.: agentes bloqueadores β-adrenérgicos (excepto o carvedilol), tiazidas ▷ Isotretinoína ▷ Resinas quelantes dos ácidos biliares ▷ Ciclosporina ▷ Terapêutica antiretroviral (inibidores da protease) ▷ Medicamentos psicotrópicos: fenotiazinas, antipsicóticos de segunda geração |

HTG = hipertrigliceridemia; LES = lúpus eritematoso sistémico; TG = triglicéridos.

Terapêutica farmacológica

Embora o risco de DCV esteja aumentado se os TG em jejum forem $> 1,7$ mmol/L (superiores a ~ 150 mg/dL),¹²¹ a utilização de fármacos para diminuir os TG apenas deve ser considerada em indivíduos com TG $> 2,3$ mmol/L (superiores a ~ 200 mg/dL) que não os conseguem reduzir com alterações do estilo de vida, e se o indivíduo tiver um risco CV global elevado.

As intervenções farmacológicas disponíveis incluem estatinas, fibratos, ácido nicotínico e AGPI n-3. Como as estatinas têm efeitos significativos na mortalidade, assim como na maioria dos parâmetros de prognóstico de DCV, estes fármacos constituem a primeira escolha para redução tanto do risco global de DCV como dos níveis de TG moderadamente elevados. As estatinas mais potentes (atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina) demonstraram uma diminuição robusta dos níveis de TG, especialmente em doses elevadas e em doentes com TG aumentados.

8.2 Fibratos

Mecanismos de ação

Os fibratos são agonistas dos receptores- α ativados por proliferadores do peroxisoma (PPAR- α), atuando por intermédio de fatores de transcrição que regulam várias etapas do metabolismo dos lípidos e lipoproteínas. Interagindo com o PPAR- α , os fibratos recrutam diferentes cofatores e regulam a expressão genética. Como consequência, os fibratos possuem uma boa eficácia na redução dos níveis de TG tanto em jejum como pós-prandiais, e das partículas remanescentes de lipoproteínas ricas em TG (LRT). O efeito de elevação do C-HDL dos fibratos é modesto.¹¹²

Eficácia em ensaios clínicos

Os benefícios clínicos dos fibratos em monoterapia são especialmente demonstrados por quatro ensaios clínicos prospetivos, aleatorizados e controlados com placebo: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention study (BIP), e FIELD.¹²⁴⁻¹²⁷ Os dados desses ensaios mostraram reduções consistentes nas taxas de EM não fatal (embora muitas vezes como resultado de análises post hoc), sendo o efeito mais robusto em indivíduos com TG elevados/C-HDL baixo. Contudo, os dados sobre outros parâmetros de prognóstico e resultados permanecem equívocos. Assim, a eficácia global dos fibratos no prognóstico de DCV é muito menos robusta que a das estatinas. Algumas meta-análises recentes relataram que a terapêutica com fibratos diminuiu os eventos DCV major em 13% [intervalo de confiança (IC) de 95%: 7-19], sendo os benefícios mais robustos em doentes com níveis de TG elevados ($> 2,3$ mmol/L ou superior a ~ 200 mg/dL).⁵²

Efeitos secundários e interações

Os fibratos são geralmente bem tolerados com efeitos secundários ligeiros, sendo as perturbações gastrointestinais relatadas em $\sim 5\%$ dos doentes e rash cutâneo (exantema) em 2%.¹²⁸ Em geral, a miopatia, elevação das enzimas hepáticas e colelitíase representam os mais conhecidos problemas de segurança relacionados com a terapêutica com fibratos.¹²⁸ No estudo FIELD foram verificados aumentos pequenos mas significativos na incidência de pancreatite (0,8% versus 0,5%) e de embolia pulmonar (1,1% versus 0,7%), e uma tendência não significativa para um aumento da trombose venosa profunda (1,4% versus 1,0%) no grupo de doentes a tomar fenofibrato quando comparados com o placebo; estes resultados são consistentes com os dados de outros estudos com fibratos.¹²⁷

Foram relatadas elevações tanto da CK (> 5 vezes acima do LSN) como da ALT (> 3 vezes acima do LSN) mais frequentemente no grupo de doentes sob fenofibrato que no grupo placebo, mas a incidência destas anomalias permaneceu $< 1\%$ em ambos os grupos de tratamento.

No estudo FIELD foi relatado um caso de rabiólise no grupo placebo e três casos no grupo do fenofibrato.¹²⁷ Foi relatado um risco de miopatia 5,5 vezes superior com a utilização de fibratos em monoterapia em comparação com a utilização de estatinas.¹²⁸ O risco de miopatia é superior em doente com DRC, e varia com diferentes fibratos e estatinas utilizados em combinação. A explicação encontra-se na interação farmacológica entre diferentes fibratos e a glucuronidação das estatinas. O gemfibrozil inibe o metabolismo das estatinas através da via da glucuronidação, o que leva a níveis muito aumentados de estatinas plasmáticas. Como o fenofibrato não partilha as mesmas vias farmacocinéticas do gemfibrozil, o risco de miopatia é muito menor com uma terapêutica combinada.¹²⁸

Como classe, foi relatado que os fibratos elevam tanto a creatinina sérica como a homocisteína, em estudos a curto e a longo prazo, mas o efeito parece ser específico do fibrato. Ainda se encontra em debate se o aumento da creatininemia reflete uma disfunção renal ou não, mas é claramente necessária uma monitorização anual dos níveis de creatinina, particularmente em doentes com diabetes tipo 2.

A elevação da homocisteína pelos fibratos tem sido considerada relativamente inocente no que diz respeito ao risco de DCV. Contudo o aumento da homocisteinemia induzido pelos fibratos pode contrariar o aumento do C-HDL e da apo AI, o que pode contribuir para os benefícios inferiores aos esperados do fenofibrato nos estudos de resultados.¹²⁹ A homocisteína elevada também

promove a trombose, o que pode explicar a tendência aumentada de trombose venosa profunda e o aumento da embolia pulmonar verificada no estudo FIELD.

8.3 Ácido nicotínico

Mecanismo de ação

O ácido nicotínico diminui o afluxo de ácidos gordos ao fígado e a secreção de VLDL pelo fígado; este processo parece ser mediado em parte pelo efeito sobre a lipase hormono-sensível no tecido adiposo. O ácido nicotínico tem locais de atuação chave tanto no fígado como no tecido adiposo. No fígado o ácido nicotínico inibe a diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2), o que resulta numa diminuição da secreção de partículas de VLDL pelo fígado, o que também se reflete numa redução das partículas de IDL e LDL.¹³⁰ O ácido nicotínico aumenta o C-HDL e a apo AI principalmente pela estimulação da produção hepática de apo AI.¹³⁰ Os efeitos do ácido nicotínico sobre a lipólise e mobilização de ácidos gordos nos adipócitos estão bem demonstrados.

Eficácia em ensaios clínicos

O ácido nicotínico tem vários efeitos benéficos nos lípidos e lipoproteínas séricos.¹³⁰ O ácido nicotínico reduz efetivamente não só os TG mas também o C-LDL, refletindo o seu efeito em todas as proteínas contendo a apo B. O ácido nicotínico aumenta as lipoproteínas com apo AI, o que se reflete nos aumentos do C-HDL e apo AI. O ácido nicotínico é atualmente utilizado sobretudo em formulações de libertação prolongada (LP). Numa dose diária de 2 g reduz os TG em ~20-40% e o C-LDL em ~15-18%, e aumenta o C-HDL em ~15-35%.¹³⁰ Os dados sobre resultados atualmente disponíveis a partir de ensaios clínicos aleatorizados ainda são limitados.^{120,131} O efeito favorável nas medições por angiografia foi relatado no Familiar Atherosclerosis Treatment Study (FATS) e no HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS).¹³² Em doentes tratados com estatinas e com C-HDL baixo, o ácido nicotínico em alta dose e em formulação de libertação prolongada, comparado com o placebo, reduziu significativamente a área da parede carotídea, quantificada por ressonância magnética após 1 ano.¹³³ Dois grandes ensaios a decorrer (o AIM-HIGH e o HPS2-THRIVE) utilizando, respetivamente, ácido nicotínico LP *versus* placebo para além de sinvastatina, e ácido nicotínico LP/laropirant *versus* placebo em doentes tratados com sinvastatina (e adicionalmente, ezetimibe, se indicado) providenciarão dados adicionais sobre os efeitos do ácido nicotínico no risco de DCV em combinação com a terapêutica com estatinas.

No ensaio Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (ARBITER-6 HALTS) com 315 doentes, o ácido nicotínico LP demonstrou ser mais eficaz que o ezetimibe na redução da EIMC juntamente com uma terapêutica base com estatina em doentes com C-LDL < 2,5 mmol/L (inferior a ~100 mg/dL).¹³⁴

Efeitos secundários e interações

Na prática clínica, as reações cutâneas (flushing) são os efeitos mais frequentes e incómodos do ácido nicotínico e seus derivados, muitas vezes impedindo o aumento de dose até à máxima eficácia, mesmo utilizando a aspirina como moduladora do flushing. Outros efeitos secundários do ácido nicotínico incluem hiperuricemia, toxicidade hepática e acantose nigricans. Recentemente foram descobertos nos adipócitos recetores específicos [recetor acoplado à proteína G (RPG) 109 A e RPG 109 B] para o ácido nicotínico. É interessante

a presença destes recetores em macrófagos da pele, pois parecem ser a ligação ao efeito secundário mais frequentes do ácido nicotínico, o fenómeno de flushing cutâneo ou rubor associado a prurido e parestesias. O mediador é a prostaglandina D2 libertada a partir do ácido araquidónico. O laropirant é um antagonista seletivo da ação da prostaglandina D2 a nível dos recetores. Foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) uma combinação ácido nicotínico/laropirant para utilização clínica. Uma pesquisa recente revelou que menos de 15% dos novos utilizadores do ácido nicotínico LP ainda utilizavam o fármaco passado 1 ano. A associação recentemente introduzida com o laropirant pode ajudar a reduzir a incidência deste efeito secundário. A elevação das enzimas hepáticas nos utilizadores de ácido nicotínico LP é menos comum (< 1%) que com outras formulações de ácido nicotínico. Uma vez que o ácido nicotínico pode interferir com o controlo glicémico aumentando a glicemia, pode ser um motivo de preocupação ao tratar pessoas com diabetes. Na prática clínica, o ajuste de dose da medicação anti-diabética pode ser utilizado para ultrapassar estes efeitos desfavoráveis.

8.4 Ácidos gordos n-3

Mecanismo de ação

Os ácidos gordos n-3 [ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA)] são componentes do óleo de peixe e da dieta mediterrânica, e têm sido utilizados para baixar os TG. Os ácidos gordos n-3 em doses farmacológicas (> 2 g/dia) afetam os lípidos e lipoproteínas séricos, em particular a concentração de VLDL. O mecanismo subjacente é mal compreendido, embora possa ser relacionado, pelo menos em parte, à sua habilidade para interagir com os PPARs e com uma diminuição da secreção de apo B.

Eficácia em ensaios clínicos

Os óleos de peixe reduzem os TG em ~30%, mas os efeitos sobre as outras lipoproteínas são triviais em termos de magnitude. São necessários mais dados detalhados de ensaios clínicos para justificar a prescrição de ácidos gordos n-3.¹³⁵ As doses totais recomendadas de EPA e DHA para redução dos TG têm variado entre as 2 e as 4 g/dia. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização dos ácidos gordos n-3 (produtos de prescrição) como adjuvante da dieta se os TG excedem os 5,6 mmol/L (496 mg/dL). Em média, a redução dos TG é ~30% e o benefício parece ser dose dependente, sendo ~45% em indivíduos com níveis de base de TG > 5,6 mmol/L (496 mg/dL).¹³⁵ Embora um recente estudo Japonês em doentes com hipercolesterolemia tenha relatado uma redução de 19% no risco de DCV,¹³⁶ os dados permanecem inconclusivos¹³⁷ e a sua eficácia clínica parece estar relacionada com efeitos não lipídicos.¹³⁸

Segurança e interações

A administração de ácidos gordos n-3 parece ser segura e isenta de interações clinicamente significativas. Contudo, os efeitos antitrombóticos podem aumentar a propensão hemorrágica, especialmente quando administrados em conjunto com aspirina/clopidogrel.

8.5 Associações terapêuticas

8.5.1 Estatinas e fibratos

Os ensaios clínicos mostraram que a combinação de uma estatina com um fibrato, particularmente fenofibrato, bezafibrato ou ciprofibrato, resulta numa redução significativamente mais poderosa do C-LDL e TG, assim como um maior aumento do C-HDL, do que a monoterapia

com qualquer dos fármacos.¹³⁹ Uma vez que tanto os fibratos como as estatinas em monoterapia estão associados a um risco aumentado de miopatia, este risco pode ser aumentado quando estes fármacos são administrados em conjunto, particularmente se as doses de estatinas forem muito elevadas. Contudo, o risco é 15 vezes superior se for utilizado o gemfibrozil do que se for associado o fenofibrato a qualquer uma das cinco estatinas mais utilizadas.¹⁴⁰ Assim sendo, parece que este provavelmente não é um efeito de classe dos fibratos, mas um problema do gemfibrozil. Baseando-se em dados de vários ensaios, os fibratos, particularmente o fenofibrato devido ao seu baixo potencial de causar miopatia, podem ser prescritos juntamente com as estatinas para melhorar a obtenção dos alvos lipídicos em doentes com dislipidemia combinada aterogénica, especialmente doentes com SMet e/ou diabetes. Os doentes devem ser instruídos acerca de sinais de alarme (mialgias), mas uma vez que tais efeitos adversos são muito raros, não devem ser a razão para não prescrição de terapêutica conjugada a doentes que realmente necessitem dela. Esta combinação deve ser prescrita com precaução a doentes que também estejam a tomar outros fármacos metabolizados pelo citocromo P450. Os fibratos devem ser tomados preferencialmente de manhã e as estatinas à noite, para minimizar as concentrações em pico de dose. É aconselhado evitar a adição de gemfibrozil a um regime com estatinas.

No estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),¹⁴¹ em doentes com diabetes tipo 2 a terapêutica combinada de fenofibrato e sinvastatina não reduziu as taxas de DCV comparativamente à sinvastatina sozinha, quando todos os doentes foram analisados conjuntamente. Contudo, os doentes que tinham tanto os níveis de TG no tercil mais elevado ($\geq 2,3$ mmol/L ou ≥ 204 mg/dL) como os níveis de C-HDL no tercil inferior ($\leq 0,88$ mmol/L ou ≤ 34 mg/dL) – representando 17% de todos os participantes – pareceram beneficiar da combinação terapêutica. Estes resultados são semelhantes aos das análises post hoc efetuadas nos estudos HHS,¹²⁴ BIP,¹²⁶ e FIELD.¹²⁷ Assim, os resultados do ACCORD e de ensaios prévios sugerem que a adição de fenofibrato a uma estatina pode beneficiar certos doentes com diabetes tipo 2, com um padrão dislipidémico de TG elevados / C-HDL baixo.

8.5.2 Estatinas e ácido nicotínico

A combinação do ácido nicotínico LP com doses moderadas de uma estatina providencia uma elevação do C-HDL e diminuição dos TG significativamente maior que uma dose elevada de estatina ou a combinação de uma estatina e ezetimibe.¹⁴² Os doentes a tomar uma estatina, maioritariamente sinvastatina ou atorvastatina, conjuntamente com ácido nicotínico relatam uma incidência semelhante de eventos adversos por todas as causas, e a incidência de flushing cutâneo é similar nos doentes com e sem terapêutica com estatinas. A terapêutica de combinação tripla com ácido nicotínico, sinvastatina e ezetimibe demonstrou uma diminuição mais acentuada do C-LDL e um aumento mais acentuado do C-HDL, do que com qualquer fármaco em monoterapia ou com tratamento estatina/ezetimibe.¹⁴³ Vários estudos demonstraram que a combinação de ácido nicotínico e colestipol causa uma maior frequência de regressão absoluta das lesões ateroscleróticas que o colestipol sozinho.¹⁴⁴ O estudo HATS demonstrou não só uma pequena regressão das placas coronárias medidas angiograficamente devido à terapêutica combinada com ácido nicotínico e uma estatina comparativamente à progressão observada no grupo placebo, mas também um risco de eventos CV 90% inferior, embora num número muito pequeno de doentes.¹⁴⁵

Tabela 16 Recomendações para o tratamento farmacológico da HTG

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref. ^c |
|---|---------------------|--------------------|-------------------|
| Em particular nos doentes de alto risco (ver acima), redução da HTG utilizando os seguintes fármacos: | | | |
| é recomendado: fibratos | I | B | 127 |
| deve ser considerado: ácido nicotínico | IIa | B | 131 |
| ácido nicotínico + laropiprant | IIa | C | – |
| ácidos gordos n-3 | IIa | B | 135, 136 |
| estatina + ácido nicotínico ^d | IIa | A | 142, 145 |
| estatina + fibrato ^d | IIa | C | – |
| pode ser considerado: combinações com ácidos gordos n-3 ^e | IIb | B | 146 |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

^dEvidência de redução lipídica adicional, em comparação com a monoterapia.

^eA evidência para a prevenção de DCV utilizando a terapêutica combinada é em geral limitada.

DCV = doença cardiovascular; HTG = hipertrigliceridemia.

8.5.3 Estatinas e ácidos gordos n-3

O tratamento com uma combinação de 4 g/dia de ácidos gordos n-3 e sinvastatina provocou uma forte redução das concentrações de TG e um pequeno mas significativo aumento no C-HDL quando comparado apenas com uma estatina.¹⁴⁶ A adição dos ácidos gordos n-3 à pravastatina e ao fenofibrato, numa combinação tripla, resultou numa redução adicional das concentrações de TG e homocisteína também em doentes com dislipidemia diabética. Não foram descritas interações significativas de qualquer fármaco com os ácidos gordos n-3. Num estudo o EPA foi combinado com uma baixa dose de pravastatina ou sinvastatina e comparativamente à estatina em monoterapia reduziu os eventos coronários major, sem alterar as taxas de morte súbita de causa cardíaca.¹³⁶ Contudo, uma vez que estes efeitos foram obtidos sem alterações significativas no CT, C-LDL ou C-HDL, e apenas com uma pequena redução nos TG, o EPA pode reduzir o risco de DC por outros mecanismos que não pela redução do C-LDL. Numa análise de subgrupos, este tratamento combinado também reduziu a incidência de eventos de DC em doentes de risco elevado com SMet e com um padrão dislipidémico de TG elevados / baixo C-HDL.

As recomendações para o tratamento farmacológico da HTG encontram-se resumidas na Tabela 16.

9. Medicamentos que afetam os níveis de lipoproteínas de alta densidade

Lipoproteínas de alta densidade e risco de doença cardiovascular

Os baixos níveis de C-HDL constituem um preditor forte, independente e inverso do risco de desenvolvimento de aterosclerose e DCV.¹¹ Para além

do mais, a diminuição no risco CV relacionado com os níveis de C-HDL é especialmente importante entre os níveis de ~0,65 a 1,17 mmol/L (25-45 mg/dL).¹⁴⁸ Uma elevação ≥ 7,5% no C-HDL, juntamente com uma redução no C-LDL para um alvo < 2,0 mmol/L (inferior a ~80 mg/dL), representou o requisito mínimo para a regressão de placa aterosclerótica numa meta-análise de quatro estudos interventivos, que envolveram a utilização de ultrassonografia intravascular para avaliação das alterações no volume dos ateromas coronários.¹⁴⁹

As baixas concentrações plasmáticas de C-HDL são frequentemente uma característica da diabetes tipo 2 assim como das dislipidemias mistas ou combinadas, estados de insuficiência renal e hepática e doenças auto-imunes. Para além de um C-HDL baixo, estas patologias caracterizam-se por uma HTG moderada a grave. O metabolismo intravascular das lipoproteínas ricas em TG (principalmente a VLDL) está intimamente ligado ao das HDL. O aumento do C-HDL induzido por fármacos pode levar a uma redução benéfica no conteúdo de colesterol tanto das VLDL como das LDL; a magnitude da redução do colesterol das VLDL (C-VLDL) e do C-LDL sob estas circunstâncias tende a diferir marcadamente em função do mecanismo de acção específico do agente farmacológico utilizado, assim como da sua dose e do perfil lipídico de base. Para além do mais, o aumento em percentagem do C-HDL tende a ser maior em indivíduos com os menores níveis de base.¹⁵⁰

As opções disponíveis para aumentar o C-HDL são poucas. Embora os níveis de C-HDL possam aumentar até ~10% com a implementação de alterações no estilo de vida, incluindo a perda de peso, exercício, cessação tabágica e consumo moderado de álcool, muitos doentes necessitarão de intervenção farmacológica se se pretender atingir níveis alvo. Contudo, até agora não existe evidência direta de que a elevação do C-HDL realmente resulte em prevenção de DCV. Isto está a ser testado nos estudos Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), HPS2-THRIVE (ácido nicotínico mais estatina), AIM-HIGH (ácido nicotínico sobre estatina de base), e Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid- modification (REVEAL).

9.1 Estatinas

As estatinas provocam elevações modestas no C-HDL. Na recente meta-análise¹⁴⁶ de vários estudos de eventos em doentes dislipidémicos, as elevações no C-HDL variaram com a dose consoante as estatinas; estas elevações limitaram-se tipicamente entre 5-10%.

Como resultado da diminuição marcada das lipoproteínas aterogénicas contendo apo B, fruto da acção das estatinas, é difícil avaliar o grau em que o pequeno efeito no C-HDL pode contribuir para a redução global do risco CV, consistentemente observado nos ensaios com estatinas. Apesar deste efeito, contudo, o risco CV elevado associado especificamente a baixos níveis de C-HDL apenas foi parcialmente corrigido pela terapêutica com estatinas no ensaio Treatment to New Targets (TNT).¹⁵¹

9.2 Fibratos

Como classe, os fibratos diferem no seu potencial de modulação do perfil lipídico aterogénico, reduzindo concomitantemente os níveis de TG (até 50%) e elevando o de C-HDL (até 10-15% em estudos a curto prazo). Contudo, o efeito de aumento do C-HDL foi muito menos marcado (< 5%) nos ensaios a longo prazo em doentes com diabetes tipo 2^{127,141}; estas diferenças parecem refletir diferenças na afinidade dos fibratos para a ligação aos PPAR, particularmente ao PPAR-α.¹⁵²

9.3 Ácido nicotínico

O ácido nicotínico parece aumentar o C-HDL parcialmente pela redução do catabolismo das HDL e sobretudo aumentando a síntese de apo AI pelo fígado. Este último efeito é considerado o mais importante para a função das HDL.¹¹²

A eficácia nos ensaios clínicos, os efeitos secundários e interações medicamentosas foram descritos na Secção 8.3.

9.4 Inibidores da proteína de transferência dos ésteres de colesterol

Até à data, a abordagem farmacológica mais eficaz em relação à elevação de níveis baixos de C-HDL envolveu a inibição direta da proteína de transferência dos ésteres de colesterol (CETP) por pequenas moléculas inibidoras, que podem induzir um aumento no C-HDL ≥ 100%, dose dependente. De entre os três inibidores da CETP desenvolvidos originalmente (torcetrapib, dalcetrapib e anacetrapib), o torcetrapibe foi retirado após a demonstração de um excesso de mortalidade no ramo do trocetrapibe do ensaio Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE).¹⁵³

Retrospectivamente, parece que o efeito deletério do trocetrapibe foi devido principalmente a toxicidade relacionada com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O desenvolvimento do dalcetrapibe e do anacetrapibe encontra-se em curso e o ensaio Dal-OUTCOMES foi iniciado recentemente; este é um ensaio de segurança e resultados do dalcetrapibe em doentes com SCA. Um ensaio de fase III (REVEAL) com o anacetrapibe vai começar em 2011.

9.5 Perspetivas futuras

Encontramo-nos perto de presenciar grandes desenvolvimentos na pesquisa de agentes eficazes para o aumento do C-HDL e da apo AI com benefício concomitante para a aterosclerose e eventos CV. Entre eles, o maior interesse vai para os péptidos miméticos da apo AI que são ativos não só no efluxo do colesterol celular, mas que também podem exercer efeitos anti-inflamatórios.

Tabela 17 Recomendações quando é considerada a terapêutica farmacológica para o C-HDL baixo

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref. ^c |
|--|---------------------|--------------------|-------------------|
| O ácido nicotínico é atualmente o fármaco mais eficaz para a elevação do C-HDL e deve ser considerado. | IIa | A | 112 |
| As estatinas e fibratos aumentam o C-HDL com magnitude semelhante e podem ser considerados. | IIb | B | 141, 151 |
| A eficácia dos fibratos na elevação do C-HDL pode ser atenuada em doentes com diabetes tipo 2 | IIb | B | 127, 141 |

^aClasse de recomendação.

^bNíveis de evidência.

^cReferências.

C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade.

Tabela 18 Resumo da eficácia das combinações farmacológicas para o controlo das dislipidemias mistas

- Nas dislipidemias combinadas, um aumento do C-HDL e uma redução dos TG, para além da redução do C-LDL que pode ser conseguida com uma estatina isoladamente, podem ser considerados. Assim, pode ser considerada uma terapêutica combinada com estatina e ácido nicotínico, mas o *flushing* cutâneo como efeito adverso pode afetar a adesão à terapêutica.
- Pode também ser considerada uma combinação de estatinas e fibratos, devendo ser monitorizada a miopatia, mas a combinação com gemfibrozil deve ser evitada.
- Se os triglicéridos não forem controlados com estatinas e fibratos, pode ser considerada a prescrição de ácidos gordos n-3 para reduzir mais os TG, e esta combinação é segura e bem tolerada.

C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG = triglicéridos.

A Tabela 17 resume as recomendações quando o tratamento do C-HDL é considerado.

A Tabela 18 resume a eficácia das combinações farmacológicas no controlo das dislipidemias mistas.

10. Abordagem das dislipidemias em diferentes contextos clínicos

10.1 Dislipidemias familiares

Os níveis de lípidos plasmáticos são em grande medida determinados por fatores genéticos. Na sua forma mais extrema, isso é manifestado pela hiperlipidemia familiar. Foram já identificadas várias perturbações lipídicas monogénicas, e entre estas, a HF é a mais frequente e fortemente relacionada com a DCV. O padrão de hereditariedade sugere frequentemente que não é apenas uma perturbação genética (monogénica) a causadora do problema, mas sim a herança de mais de um gene variante para as lipoproteínas, que em si próprio pode ter um efeito reduzido, mas em combinação com outro ou outros tenha maior influência sobre o CT, TG ou C-HDL. Este padrão de hereditariedade chama-se poligénico. É muito comum descobrir que níveis elevados de C-LDL e TG, ou baixos de C-HDL são partilhados por vários membros de uma família.

10.1.1 Hiperlipidemia combinada familiar

A HCF é uma dislipidemia genética muito prevalente (1:100) e uma causa importante de DC prematura. A HCF é caracterizada por níveis elevados de C-LDL, TG, ou ambos. O fenótipo varia mesmo entre membros da mesma família. A HCF partilha uma considerável sobreposição fenotípica com a diabetes tipo 2 e a SMEt. A HCF é uma doença complexa e o fenótipo é determinado pela interação de múltiplos genes susceptíveis e do ambiente. O fenótipo dentro de uma mesma família pode mostrar grande variabilidade inter e intraindividual, baseando-se no perfil lipídico (TG, C-LDL, C-HDL e apo B). Assim, o diagnóstico falha muitas vezes na prática clínica; a combinação de uma apo B > 120 mg/dL + TG > 1,5 mmol/L (133 mg/dL) com uma história familiar de DCV prematura pode ser utilizada para identificar indivíduos

que com grande probabilidade têm HCF.¹⁵⁴ Atualmente efetuam-se pesquisas para tentar definir marcadores genéticos; esta abordagem facilitará o diagnóstico desta dislipidemia genética frequente.

O conceito de HCF também é valioso clinicamente na avaliação do risco CV. Ele enfatiza tanto a importância de considerar a história familiar ao decidir quão rigorosamente se deve tratar a dislipidemia, como o facto de os níveis de C-LDL estarem associados a um risco mais elevado quando a HTG se encontra presente. O tratamento com estatinas demonstrou diminuir o risco CV na mesma proporção relativa em indivíduos com e sem HTG. Uma vez que o risco absoluto é muitas vezes superior nos indivíduos com HTG, estes podem beneficiar muito com a terapêutica hipocolesterolémica.

10.1.2 Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) afeta ~1 em cada 500 indivíduos de ascendência Europeia. É uma doença de hereditariedade dominante e geralmente com penetrância completa. Os indivíduos afetados têm tipicamente níveis de C-LDL duas vezes superiores aos seus irmãos não afetados. Isto é consequência da reduzida proporção de LDL circulantes que os indivíduos são capazes de catabolizar. Frequentemente este facto é devido a uma mutação do RLDL. Ocasionalmente, a síndrome HFHe pode ser causada por mutações noutros genes para além do RLDL. Um deles é o da pro-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e o outro o da apo B.

Clinicamente, a HFHe pode ser reconhecida pelos níveis particularmente elevados de C-LDL, entre os 5-10 mmol/L (~200-400 mg/dL) nos adultos. Geralmente os níveis de TG são normais, mas podem ocasionalmente estar elevados em adultos, particularmente em obesos. O doente típico com HFHe pode, em aparência, não se enquadrar no conceito clínico de indivíduo com alto risco coronário. Os métodos de avaliação do risco baseados em equações de risco multivariadas não são suficientes para estimar o risco de indivíduos com HF. Para além do mais, o risco relacionado com a HFHe pode ser melhorado substancialmente com o tratamento precoce. Sem tratamento, a maioria dos homens e mulheres terão doença coronária sintomática aos 60 anos, e metade dos homens e 15% das mulheres terão morrido. Por outro lado, os doentes que começam a ser observados num centro especializado antes de desenvolverem DC clínica, podem ter uma esperança de vida normal se forem bem controlados.¹⁵⁵ Uma revisão intensiva da literatura e tratamento da HF pode ser encontrada num relatório do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).¹⁵⁶

Estratégia para a descoberta de casos de hipercolesterolemia familiar heterozigótica na história familiar. Muitas vezes a atenção dirige-se para a hipótese de uma família ser portadora de HFHe devido à ocorrência prematura de um evento coronário num membro da família. Por vezes, no entanto, e uma vez que mesmo com HFHe as mulheres têm um risco inferior de DC, um doente do sexo masculino pode herdar a HFHe da sua mãe e ter ele próprio um evento de DC antes de a mãe ter qualquer sintoma de DC. Uma história familiar de DCV precoce é também muito comum em países com elevada prevalência de DCV por outras causas que não a HFHe. Contudo, um CT elevado na presença de DC num homem antes dos 50 anos ou numa mulher antes dos 60 anos deve sempre levar a um rastreio familiar para outras causas de CT elevado.

Xantomas tendinosos. Um arco senil ou xantelasmas num indivíduo jovem devem levar sempre à medição do CT, mas nenhum deles é

Tabela 19 Critérios diagnósticos para o diagnóstico clínico da HFHe de acordo com a MedPed e OMS¹⁵⁸

| | Critérios | Pontuação |
|--------------------------|---|---------------|
| História Familiar | Familiar em primeiro grau com DC prematura ^a conhecida e/ou familiar em primeiro grau com C-LDL > percentil 95 | 1 |
| | Familiar em primeiro grau com XT e/ou crianças com menos de 18 anos com C-LDL > percentil 95 | 2 |
| História Clínica | Doente com DC prematura ^a | 2 |
| | Doente com doença vascular cerebral / periférica | 1 |
| Exame Objetivo | XT | 6 |
| | Arco senil antes dos 45 anos | 4 |
| C-LDL | > 8,5 mmol/L (superior a ~330 mg/dL) | 8 |
| | Entre 6,5-8,4 mmol/L (~250-329 mg/dL) | 5 |
| | Entre 5,0-6,4 mmol/L (~190-249 mg/dL) | 3 |
| | Entre 4,0-4,9 mmol/L (~155-189 mg/dL) | 1 |
| HF confirmada | | Pontuação > 8 |
| HF provável | | Pontuação 6-8 |
| HF possível | | Pontuação 3-5 |
| Sem diagnóstico | | Pontuação < 3 |

^aDC prematura: homem antes dos 55 anos, mulher antes dos 60 anos.
 C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DC = doença coronária;
 HF = hipercolesterolemia familiar; HFHe = hipercolesterolemia familiar heterozigótica;
 OMS = Organização Mundial de Saúde; XT = xantomas tendinosos.

específico da HFHe. A presença de xantomas nos tendões já é, contudo, virtualmente diagnóstica. Outras causas podem ser a HF homozigótica (HFHo), a xantomatose cerebrotendinosa, e a sitosterolemia, todas bastante raras. Os locais mais comuns onde encontrar xantomas tendinosos são nos tendões extensores do dorso da mão e no tendão de Aquiles. Os critérios do projeto MedPed (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*) e da OMS têm sido utilizados intensivamente para identificar o fenótipo da HFHe (Tabela 19).¹⁵⁷ Outros critérios utilizados com frequência são os critérios Dutch¹⁵⁸ e os critérios do registo Simon Broome.¹⁵⁹ A utilização de níveis de C-LDL relacionados com a idade nos critérios Dutch auxilia o diagnóstico infantil.

Rastreio infantil. Os níveis de CT elevados encontram-se presentes desde o nascimento na HFHe. Visto que existem poucas outras causas de colesterol elevado na infância, a demonstração de uma elevação do C-LDL é virtualmente diagnóstico da HFHe. Deve ser evitada a medição do CT nas primeiras 6 semanas após o nascimento, porque os níveis altos de C-HDL podem camuflar os elevados níveis de C-LDL na HFHe. Depois disso, a medição do CT pode ser virtualmente diagnóstica, ao contrário dos adultos. O nível de CT sobe na infância até ao pico de crescimento na prépuberdade, altura em que diminui enquanto existir crescimento acelerado; depois da fase de crescimento começa a aumentar até ao nível do adulto. Devemos lembrar-nos, contudo, que as crianças em famílias onde um

membro já é afetado pela HFHe provavelmente já se encontram sob um tipo especial de dieta, pelo que os casos borderline nessas famílias devem ser encarados com precaução. Nestas circunstâncias um diagnóstico por ADN pode ser muito importante.

Rastreio familiar em cadeia utilizando o fenótipo. O rastreio de risco de DCV a nível nacional geralmente não tem início antes dos 40-50 anos. No rastreio familiar em cadeia é obtida uma extensa história familiar a partir dos doentes com HFHe confirmada observados em centros especializados. A história familiar, que inclui contactos detalhados dos familiares, é geralmente registada por uma enfermeira com treino especializado, que depois obterá os perfis lipoproteicos dos familiares. A magnitude esperada é de ~50% dos familiares rastreados, que está perto da observada na prática. O processo pode ser repetido para quaisquer novos casos detetados (encadeamento). Este sistema requer uma rede nacional estabelecida de centros especializados em doenças lipídicas, e que os MF, cardiologistas e outros médicos e pessoal de enfermagem estejam ao corrente do processo e da necessidade de referenciar os casos suspeitos aos centros especializados.

Genotipagem. A identificação da mutação que causa a HFHe em doentes individualizados é muito mais fácil de avaliar quando as mutações que podem provavelmente ser encontradas são relativamente poucas. É claro que, uma vez identificada uma mutação numa família em particular, o processo de rastreio dos outros familiares se torna mais fácil e menos oneroso. A identificação da mutação noutros casos necessitaria da sequenciação dos genes do RLDL, PCSK9 e da apo B. Os centros lipídicos e laboratórios especializados podem efetuar esse serviço.

Tratamento. Nunca é demais sublinhar que o controlo da HFHe não envolve simplesmente o aconselhamento de estilos de vida saudáveis e a prescrição de fármacos redutores de lípidos, mas também um acesso rápido a métodos de diagnóstico que detetem a presença de doença aterotrombótica significativa. Idealmente, o controlo clínico da HFHe deveria envolver um centro especializado em metabolismo lipídico. O aconselhamento acerca de estilos de vida, especialmente sobre a dieta e a cessação tabágica é importante na HFHe.

A terapêutica farmacológica deve ser rigorosa mas utilizada com precaução em mulheres em idade fértil.¹⁵⁵ Parece não haver qualquer razão para adotar alvos de C-LDL no tratamento com estatinas diferentes dos para outros doentes com risco marcadamente elevado. Deve contudo ser ponderado que, mesmo com as doses máximas dos fármacos, em doentes com níveis de C-LDL prétratamento particularmente elevados, é impossível esperar atingir níveis < 1,8 mmol/L (inferiores a 70 mg/dL); o alvo terapêutico deve ser a redução máxima de C-LDL que pode ser obtida sem efeitos secundários. Geralmente é necessário um ajuste de dose até à dose máxima de atorvastatina ou rosuvastatina. Para aqueles que mantêm um C-LDL muito elevado apesar destas medidas, a terapêutica combinada deve ser considerada (ver acima).

A Tabela 20 resume as recomendações para a deteção e tratamento dos doentes com HFHe.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica. A HFHo é rara nas populações Europeias (~1 em 10⁶ nascimentos), a menos que exista um efeito de gene fundador ou consanguinidade, que são encontrados, por exemplo, em migrantes da Ásia. Ambos os pais podem ter HFHe, havendo uma probabilidade de um em quatro de um filho ter HFHo. Se os pais heterozigóticos não forem consanguíneos, a probabilidade

Tabela 20 Recomendações para o diagnóstico e tratamento de doentes com HFHe

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| A HF é suspeita em doentes com DCV e menos de 50 anos (homens) ou menos de 60 anos (mulheres), em indivíduos com familiares com DCV prematura ou em indivíduos com HF conhecida na família. | I | C |
| É recomendado que o diagnóstico seja confirmado por critérios clínicos ou sempre que haja recursos disponíveis com análise ao ADN. | I | C |
| O rastreio familiar é indicado quando um doente com HFHe é diagnosticado; se existirem recursos disponíveis é recomendada a realização de um rastreio em cadeia. | I | C |
| Na HFHe é recomendada uma estatina em alta dose, e sempre que necessário, em combinação terapêutica com inibidores da absorção do colesterol e/ou sequestradores dos ácidos biliares. | I | C |
| É recomendado aos filhos de pais com HF: <ul style="list-style-type: none"> • ser efetuado um teste diagnóstico o mais cedo possível • ser educado de modo a adoptar uma dieta saudável • receber tratamento farmacológico no fim da infância ou adolescência | I | C |
| As crianças com HFHo necessitam de cuidados especiais a partir do primeiro ano de vida. | I | C |
| O objetivo terapêutico é a obtenção dos alvos de C-LDL para indivíduos de risco elevado (< 2,5 mmol/L, inferior a ~100 mg/dL) ou na presença de DCV de indivíduos de risco muito elevado (< 1,8 mmol/L, inferior a ~70 mg/dL). Se os alvos não puderem ser atingidos, deve ser considerada a redução máxima do C-LDL, utilizando as combinações terapêuticas apropriadas em doses toleradas. | Ila | C |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DCV = doença cardiovascular; HF = hipercolesterolemia familiar; HFHe = hipercolesterolemia familiar heterozigótica; HFHo = hipercolesterolemia familiar homozigótica.

de possuírem a mesma mutação é baixa e assim o filho com um diagnóstico clínico de HFHo será em termos rigorosamente genéticos um heterozigoto composto. Apesar de tudo, a HFHo é sempre uma doença extremamente grave, e se não for tratada leva à morte na adolescência ou início da idade adulta devido a isquémia do miocárdio ou a estenose aórtica. O pior prognóstico ocorre quando as duas mutações levam a uma incapacidade completa da expressão do RLDL e não a uma expressão defeituosa do RLDL.¹⁶⁰ O diagnóstico pré-natal é possível. Quando a gravidez é planeada, os familiares de indivíduos com HFHe diagnosticada devem avaliar os seus níveis de CT para excluir a possibilidade de também terem HFHe.

As crianças afetadas desenvolvem xantomas tendinosos e xantomas subcutâneos planos ou tuberosos, amarelo-alaranjados, nas nádegas, fossas antecubitais, joelhos e mãos, tipicamente nos espaços interdigitais. O tratamento com estatinas e a aférese das LDL devem ser efetuados em centros especializados a partir de uma idade precoce. Os inibidores da MTP e os oligonucleotídeos da apo B

antisense podem ser utilizados para maximizar a redução das LDL. A CABG é frequentemente necessária no final da adolescência ou início da idade adulta. Se for efetuada transplantação cardíaca, deve ser também considerada a transplantação hepática, de modo a prover a existência de RLDL hepáticos funcionantes.

10.1.3 Disbetalipoproteinemia familiar

A disbetalipoproteinemia familiar (sinónimo de hiperlipoproteinemia tipo III; doença de remoção das partículas remanescentes) é rara e é geralmente transmitida de modo autossómico recessivo com penetrância variável. É rara nas mulheres antes da menopausa. A maioria dos casos é homozigota para a apo E2. A apo E é importante para a remoção hepática dos quilomícrons remanescentes e das IDL. A apo E2 liga-se menos rapidamente que a E3 ou a E4 aos receptores hepáticos. Contudo, sem nenhuma causa coincidente de dislipidemia, a homozigotia para a apo E2 geralmente não causa a síndrome de disbetalipoproteinemia familiar. A síndrome desenvolve-se muitas vezes em presença de dislipidemia associada a HTG, diabetes mellitus, obesidade ou hipotiroidismo.

A disbetalipoproteinemia familiar produz uma síndrome clínica característica, na qual o CT e os TG se encontram elevados antes do tratamento. Os doentes desenvolvem xantomas tubero-eruptivos, particularmente sobre os cotovelos e joelhos, e xantomas palmares nas pregas cutâneas das mãos e punhos. O risco de DC é muito elevado, e a aterosclerose acelerada das artérias femorais e tibiais é também prevalente. Existe um teste de rastreio simples para a disbetalipoproteinemia familiar que consiste em calcular a taxa de apo B em relação ao CT. Se esta for < 0,15 (utilizando g/L para a apo B e mmol/L para o CT), a disbetalipoproteinemia familiar é muito provável.

Geralmente, a deteção da homozigotia para a apo E2 num doente dislipidémico constitui uma confirmação fidedigna do diagnóstico e pode ser efetuada facilmente numa clínica especializada em perturbações lipídicas. Em doentes idosos com xantomas semelhantes aos da disbetalipoproteinemia familiar, se se confirmar não serem homozigotos para a apo E2, deve ser procurada uma paraproteína.

O tratamento da disbetalipoproteinemia familiar deve ser efetuado num centro especializado. Muitos casos respondem bem a terapêutica com fibratos e estatinas, cada vez mais utilizados em combinação.

10.1.4 Deficiência familiar de lipase lipoproteica

Um defeito profundo no catabolismo dos quilomícrons e das VLDL provoca quilomícronemia e níveis de TG > 15 mmol/L (~1330 mg/dL). Ocorre em doentes que são homozigóticos ou heterozigóticos compostos para mutações da enzima lipase lipoproteica (LPL). Um defeito semelhante no metabolismo dos TG pode ser produzido pela transmissão hereditária da deficiência de apo C2. As mutações dos genes que codificam outras lipoproteínas (apo CIII e apo A5) ou proteínas que com elas interajam também estão a ser identificadas como causas de hipertrigliceridemia grave.

A deficiência familiar de LPL é uma causa rara de HTG grave e que pode causar doenças graves no pâncreas.

10.1.5 Outras perturbações genéticas do metabolismo das lipoproteínas (ver Tabela 21)

Por vezes encontram-se doentes com níveis extremamente baixos de C-LDL ou de C-HDL. A hipolipidemia genética mais comum é a hipobetalipoproteinemia, que é transmitida de modo dominante e

Tabela 21 Perturbações genéticas do metabolismo das lipoproteínas

| Perturbação | Prevalência | Gene(s) | Efeito sobre as lipoproteínas |
|--|----------------------|--|---|
| HFHe | 1 em 500 | <i>RDL</i> <i>PCSK9</i> <i>APO B</i> | ↑LDL |
| HFHo | 1 em 10 ⁶ | <i>RDL</i> | ↑↑LDL |
| HCF | 1 em 100/200 | <i>USF1</i> + genes modificadores | ↑LDL, ↑VLDL ↑apo B |
| Disbetalipoproteinemia familiar | 1 em 5000 | <i>APO E</i> | ↑↑IDL e quilomicrons remanescentes (β VLDL) |
| Deficiência familiar de lipase lipoproteica | 1 em 10 ⁶ | <i>LPL</i> <i>APO C2</i> | ↑↑quilomicrons e VLDL |
| Doença de Tangier (analfalipoproteinemia) | 1 em 10 ⁶ | <i>ABC-1</i> | ↓↓HDL |
| Deficiência familiar de LCAT (doença do olho de peixe) | 1 em 10 ⁶ | <i>LCAT</i> | ↓HDL |

HDL = lipoproteínas de alta densidade; HF = hipercolesterolemia familiar; HFHe = hipercolesterolemia familiar heterozigótica; HFHo = hipercolesterolemia familiar homozigótica; IDL = lipoproteínas de densidade intermédia; LCAT = lecitina-colesterol aciltransferase; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; VLDL = lipoproteínas de muito baixa densidade.

muitas vezes devida a um truncamento da apo B. O C-LDL sérico encontra-se tipicamente entre os 0,5 e os 1,5 mmol/L (~20-60 mg/dL). Geralmente não tem significado clínico. Uma deficiência mais profunda da apo B ocorre na abetalipoproteinemia, quando a esteatorreia, as complicações neurológicas e outras necessitam de tratamento especializado. Níveis quase ausentes de C-HDL são observados na doença de Tangier (analfalipoproteinemia) e níveis muito baixos de C-HDL são observados na deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). As duas doenças estão associadas a síndromes clínicas distintas e necessitam de investigação especializada. Níveis muito elevados de C-HDL são detetados em doentes com deficiência de CETP. Na forma heterozigótica observam-se tipicamente níveis de 2,0-2,4 mmol/L (~80-90 mg/dL) e nos indivíduos homozigóticos níveis de 5 mmol/L (~200 mg/dL) ou superiores podem ocorrer. Não se encontram associados a doença.

10.2 Crianças

A dieta é o pilar do tratamento da dislipidemia na infância. Apenas na HF deve considerar-se a terapêutica farmacológica hipolipemiante. Nos outros casos de dislipidemia em crianças o foco deve centrar-se na dieta e no tratamento de doenças metabólicas subjacentes.

No caso da HFHe, o tratamento com estatinas é geralmente adiado até idades entre os 10 e os 18 anos. Existe evidência a partir de medições ecográficas carotídeas de que o aumento da EIMC, quando comparado com irmãos que não tenham herdado a HFHe, pode ser detetado a partir dos 10 anos, e que a progressão do aumento da EIMC pode ser contrariada pela terapêutica com estatinas e/ou aférese.¹⁶¹ A idade exata em que deve ser iniciada a terapêutica com estatinas é, contudo, matéria para um juízo clínico. Geralmente, o

tratamento antes dos 18 anos seria indicado em rapazes com uma história familiar particularmente adversa, porque é sabido que a idade com que os familiares em primeiro grau desenvolvem DC sintomática está correlacionada de forma muito estreita.

Embora a evidência de que o tratamento com estatinas provoque lesões fetais seja inconclusiva, as mulheres devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto se encontram sob esse tratamento. Quando a gravidez é planeada, a estatina deve ser suspensa 3 meses antes de ser tentada a concepção e não é recomendada até ter sido completada a fase de lactação.

10.3 Mulheres

Entre os vários estudos que avaliaram o impacto da terapêutica hipolipidémica na prevenção primária e secundária da DC, poucos incluíram mulheres, geralmente em pequenos números, e os resultados não foram muitas vezes relatados separadamente em relação ao sexo.¹⁶² A recente meta-análise CTT,¹⁵ contudo, indica que o benefício global é semelhante em homens e mulheres.

Prevenção primária

A evidência dos efeitos protetores da terapêutica hipolipemiante nos doentes de risco elevado, sem DC prévia, já foi definitivamente demonstrada para os homens. Em contraste, esta evidência mantém-se muito mais fraca em relação às mulheres. Duas meta-análises analisaram os efeitos de diferentes terapêuticas de redução lipídica na prevenção primária de eventos CV em mulheres com um largo espectro de níveis de CT, desde normais a elevados, e não encontraram efeitos major na mortalidade global e nos eventos de DC nas mulheres, ao contrário dos homens.^{15,163} Uma meta-análise mais recente, que incluiu o grande subgrupo feminino do estudo JUPITER, revelou uma redução do risco relativo (RRR) de mortalidade global de 12%, com a utilização de estatinas em doentes de risco elevado sem DC estabelecida, sem heterogeneidade no efeito terapêutico entre homens e mulheres.¹⁶ Assim, a utilização de estatinas deve ser considerada para prevenção primária em mulheres com risco CV elevado, com as mesmas indicações que estão definidas para os homens.

Prevenção secundária

Na prevenção secundária estão disponíveis mais dados de grandes RCTs em mulheres. Os resultados desses estudos mostraram que a terapêutica hipolipemiante reduz substancialmente os eventos CV nestas doentes, embora não tenha sido demonstrada nenhuma redução no risco de mortalidade global.¹⁶⁴ A meta-análise de Walsh et al.¹⁶⁴ demonstrou, numa coorte de 8272 mulheres com DCV prévia tratadas maioritariamente com estatinas, uma redução de 26% na mortalidade CV, uma redução de 29% no EM, e uma redução de 20% nos eventos totais de DC. A meta-análise CTT também indica que o benefício global é semelhante em homens e mulheres.¹⁵ Sendo assim, a prevenção secundária de eventos CV nas mulheres deve incluir rotineiramente um regime de redução lipídica com estatinas, com as mesmas recomendações e alvos terapêuticos aplicáveis aos homens.

Fármacos hipolipemiantes não estatinas

O papel de outros tratamentos farmacológicos na prevenção primária e secundária da DC em mulheres permanece indeterminado. Em particular, o ácido nicotínico, ezetimibe ou fibratos, sozinhos ou em combinação, podem ser utilizados, dependendo do tipo de dislipidemia e dos perfis de efeitos secundários, embora não haja evidência definitiva disponível sobre os seus efeitos cardioprotetores.

Tabela 22 Controlo da dislipidemia em mulheres

- O tratamento com estatinas é recomendado na prevenção primária da DC em mulheres com risco elevado.¹⁶
- As estatinas são recomendadas para a prevenção secundária nas mulheres com as mesmas indicações e alvos terapêuticos que para os homens.^{15,164}
- Os fármacos redutores de lípidos não devem ser administrados quando uma gravidez é planeada, durante a gravidez e o período de aleitamento.

DC = doença coronária.

Terapêutica hormonal

Os contraceptivos orais de terceira geração utilizados atualmente, com baixa dose de estrogénio-progestagénio, não parecem aumentar os eventos coronários adversos, e podem ser utilizados, após avaliação do perfil lipídico de base, em mulheres com níveis aceitáveis de CT. Em contraste, devem ser recomendados métodos contraceptivos alternativos em mulheres com hipercolesterolemia (C-LDL > 4 mmol/L, superior a ~160 mg/dL), ou com múltiplos fatores de risco, e naquelas que se encontram em risco elevado de eventos trombóticos.¹⁶⁵ A terapêutica de substituição com estrogénio, apesar de apresentar alguns efeitos favoráveis no perfil lipídico, não demonstrou qualquer redução no risco CV e não pode ser recomendada para prevenção CV nas mulheres.¹⁶⁶

Nenhum fármaco redutor de lípidos deve ser administrado durante a gravidez e período de aleitamento, porque faltam dados sobre possíveis efeitos adversos.

A Tabela 22 resume as principais medidas para controlo da dislipidemia nas mulheres.

10.4 Idosos

A proporção de indivíduos idosos na sociedade está a aumentar. Mais de 80% dos indivíduos que morrem com DC têm mais de 65 anos. O tabaco, a hipertensão, a hiperlipidemia e a diabetes mellitus são os mais importantes fatores de risco de DCV em todos os grupos etários, mas o risco absoluto aumenta exponencialmente com a idade avançada.

A redução de risco em indivíduos com mais de 65 anos é essencial, uma vez que entre dois terços e três quartos desses indivíduos têm DC clínica ou doença aterosclerótica subclínica. Quase 25% dos homens e 42% das mulheres com mais de 65 anos têm um nível de CT > 6 mmol/L (superior a ~240 mg/dL). De acordo com os dados publicados, os indivíduos mais idosos encontram-se num grupo de risco elevado que poderia beneficiar significativamente com uma terapêutica hipolipemiante de modo a reduzir a morbidade e mortalidade CV.¹⁵ A evidência para tratamento acima dos 80-85 anos é muito limitada, e deve ser o discernimento clínico a guiar as decisões terapêuticas nos indivíduos muito idosos.

Prevenção primária

A abordagem otimizada é a prevenção para a vida e o objetivo a redução do peso total da DCV na população. A prevenção inclui a cessação tabágica, hábitos nutricionais saudáveis, exercício físico regular e a diminuição de peso excessivo. As medidas de prevenção primária para os idosos não devem diferir das efetuadas para os indivíduos mais novos. De facto, embora não haja evidência de que a terapêutica

hipolipidémica nos mais idosos prolongue a vida em indivíduos sem DCV prévia, o tratamento reduz a morbidade CV (AVC, EM) nos idosos em prevenção primária.¹⁶ O Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) foi o primeiro estudo a avaliar os idosos prospetivamente. Os doentes entre os 70 e os 82 anos que tinham uma história de fatores de risco para doença vascular foram aleatorizados para o grupo pravastatina 40 mg/dia ou placebo. Após 3 anos de seguimento, a pravastatina tinha diminuído os níveis de C-LDL em 34%, os TG em 13%, e o risco de mortalidade coronária, EM não fatal e AVC em 15%. Não reduziu a mortalidade global nem melhorou a disfunção cognitiva.²⁶ A meta-análise CTT não mostrou diferenças significativas na RRR entre indivíduos jovens e mais idosos,¹⁵ assim como uma recente meta-análise sobre estudos de prevenção primária.¹⁶

Prevenção secundária

Apesar de incluírem poucos participantes idosos, vários ensaios clínicos prospetivos mostraram bons resultados em relação à terapêutica hipolipidémica nos doentes idosos com DC.¹⁵ O Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S) demonstrou que a sinvastatina diminuiu a mortalidade global em 35% e a mortalidade coronária em 42%, em ambos os sexos e em indivíduos com mais de 60 anos, ao longo de 5 anos.¹⁸ O estudo Cholesterol and Recurrent Events (CARE) avaliou o efeito da pravastatina em eventos coronários após EM e mostrou que os eventos coronários major, a mortalidade coronária e o AVC foram reduzidos, respetivamente, em 32, 45 e 40% nos indivíduos idosos; o número necessário para tratar (NNT) de doentes idosos por 5 anos foi de 11, de modo a prevenir um evento coronário major, e de 22 para prevenir uma morte de causa coronária.²⁰

Os resultados de um estudo de registos de EM na Suécia demonstraram que o tratamento com estatinas está associado a uma mortalidade CV inferior nos doentes muito idosos pós-EM, sem aumentar o risco de desenvolvimento de cancro.¹⁶⁷

Efeitos secundários e interações

A segurança e efeitos secundários das estatinas são assuntos de especial precaução nos idosos, porque os adultos mais idosos têm muitas vezes comorbilidades, tomam vários medicamentos e possuem uma farmacocinética e farmacodinâmica alteradas. As interações das estatinas com outros fármacos são motivo de preocupação principalmente devido ao potencial aumento dos efeitos secundários associados às próprias estatinas, como a mialgia sem elevação da CK, miopatia com elevação da CK, e a rabdomiólise, rara mas grave com elevação marcada da CK. A medicação deve ser iniciada em dose baixa para evitar os efeitos adversos, e posteriormente ajustada para obter níveis otimizados de C-LDL com uma dose apropriada.

Adesão à terapêutica

Os indivíduos idosos têm menos probabilidade de receber medicamentos hipolipemiantes ou de aderir a uma terapêutica com estatinas. O preço, os efeitos adversos, a ocorrência de eventos coronários apesar de se encontrarem sob terapêutica hipolipidémica, e a percepção de que o medicamento não é benéfico podem ser razões para a não adesão à terapêutica. Melhorando o conhecimento do doente acerca do seu risco CV, do tratamento e dos benefícios potenciais da persistência da terapêutica com estatinas, poderá ser melhorada a adesão à terapêutica.

A Tabela 23 Resume as recomendações para o tratamento da dislipidemia no idoso.

Tabela 23 Recomendações para o tratamento da dislipidemia no idoso

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|---|---------------------|--------------------|------------------|
| O tratamento com estatinas é recomendado em doentes idosos com DCV estabelecida, de modo semelhante aos doentes mais jovens. | I | B | 15, 16 |
| Uma vez que os idosos possuem frequentemente comorbidades e têm uma farmacocinética alterada, é recomendado que a medicação hipolipemiente seja iniciada em dose baixa e posteriormente ajustada com precaução, de modo a atingir os níveis lipídicos alvo, que são os mesmos que nos indivíduos mais jovens. | I | C | - |
| A terapêutica com estatinas pode ser considerada em indivíduos idosos sem DCV, particularmente na presença de pelo menos um fator de risco CV para além da idade. | I b | B | 20, 167 |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular.

10.5 Síndrome metabólica e diabetes

O termo SMet refere-se à tendência de agrupamento de certos fatores de risco: obesidade central, níveis elevados de TG, níveis reduzidos de C-HDL, intolerância à glicose e hipertensão. Os sistemas de pontuação que dicotomizam estas variáveis e requerem, por exemplo, três de cinco para efetuar um diagnóstico, podem falhar algum do risco associado; se um componente for identificado, uma boa abordagem prática será efetuar uma pesquisa sistemática em relação aos outros.

A SMet identifica doentes com risco mais elevado de DCV que a população em geral. Os dados de meta-análises recentes indicam que os indivíduos com SMet têm duas vezes mais eventos CV e um aumento de 1,5 vezes na mortalidade por todas as causas.¹⁶⁸ Ainda há assuntos em debate, como por exemplo como calcular o risco extra para além dos fatores de risco tradicionais na prática clínica; a própria definição de SMet não se encontra totalmente harmonizada. A combinação de um elevado perímetro da cintura e da elevação dos TG é uma ferramenta de rastreio simples e barata para distinguir indivíduos com SMet com risco de DCV, para uma avaliação global do risco.⁹⁵

Uma vez que a DCV é a maior causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes, a epidemia global de diabetes tipo 2 faz prever um grande aumento da DCV. A diabetes por si só constitui um fator de risco independente para a DCV e está associada a um risco elevado de DCV, sobretudo em mulheres. A hipertensão, dislipidemia, e a obesidade abdominal co-existem frequentemente com a diabetes tipo 2 e agravam ainda mais o risco, que é o mais elevado em indivíduos com diabetes tipo 2 e características de SMet.¹⁶⁹ É também importante salientar que a diabetes confere um excesso de risco de mortalidade após SCA, apesar dos tratamentos atuais salientarem o mau prognóstico dos doentes coronários com diabetes tipo 2¹⁷⁰ e a necessidade de terapêutica agressiva.

Tabela 24 Resumo das características da dislipidemia associada à SMet e à diabetes tipo 2

- A dislipidemia na SMet representa um conjunto de anomalias dos lípidos e lipoproteínas, incluindo a elevação dos TG em jejum e pós-prandiais, da apo B, das LDL pequenas e densas, e níveis baixos de C-HDL e de apo A1.
- O C-não-HDL ou a apo B são bons marcadores substitutos para as LRTs e remanescentes, e são um objetivo secundário da terapêutica. É desejável um C-não-HDL < 3,3 mmol/L (inferior a ~130 mg/dL) ou uma apo B < 100 mg/dL.
- O aumento do perímetro da cintura e a elevação dos TG parecem constituir uma ferramenta simples para distinguir os indivíduos com SMet e risco elevado de DCV.
- A dislipidemia aterogénica constitui um dos mais importantes fatores de risco para a DCV em indivíduos com diabetes tipo 2.

apo = apolipoproteína; C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; DCV = doença cardiovascular; LDL = lipoproteínas de baixa densidade; LRTs = lipoproteínas ricas em triglicéridos; SMet = síndrome metabólica; TG = triglicéridos.

Características especiais da dislipidemia na resistência à insulina e diabetes tipo 2

A dislipidemia diabética consiste num conjunto de anomalias dos lípidos e lipoproteínas plasmáticas metabolicamente interrelacionadas. A HTG, baixo C-HDL ou ambos encontram-se em cerca de metade dos doentes com diabetes tipo 2. O aumento das grandes partículas VLDL na diabetes tipo 2 inicia uma sequência de eventos que gera remanescentes aterogénicos, LDL pequenas e densas e HDL pequenas e densas.¹⁷¹ Estes componentes não representam anomalias isoladas uma vez que metabolicamente se encontram estreitamente ligados uns aos outros. Em conjunto, estas alterações compõem a tríade lipídica aterogénica que também é caracterizada por um aumento na concentração de apo B devido a um número aumentado de partículas contendo apo B. As LRT incluem quilomicrons e VLDL, e as suas remanescentes contêm uma única molécula de apo B, como as partículas LDL. Portanto, a natureza “maligna” da dislipidemia diabética nem sempre é revelada pelos níveis lipídicos observados na prática clínica, dado que por vezes o C-LDL se mantém dentro dos valores normais. A elevação dos TG ou a redução do C-HDL são observadas em cerca de metade dos doentes com diabetes tipo 2.¹⁷² As características anormais do perfil lipídico antecedem a diabetes tipo 2 vários anos e são comuns em indivíduos com obesidade central, SMet e diabetes tipo 2.

A Tabela 24 resume o papel da dislipidemia na SMet e na diabetes tipo 2.

Estratégias terapêuticas para indivíduos com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica

As alterações no estilo de vida de modo a melhorar o perfil lipídico aterogénico devem ser recomendadas a todos os indivíduos com diabetes tipo 2 e SMet.¹⁷³ O aconselhamento dietético deve ser individualizado de acordo com as necessidades de cada um.

Se os alvos terapêuticos não forem atingidos sob a dose máxima tolerada de estatinas, as combinações terapêuticas podem oferecer uma redução adicional do C-LDL, mas a evidência dos estudos de eventos é limitada.

Os doentes com diabetes tipo 2 e idade inferior a 40 anos, com uma curta duração de terapêutica farmacológica, sem outros fatores

de risco, sem complicações, e com um nível de C-LDL < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL) podem não necessitar de terapêutica hipolipemiante.

Evidência a favor da terapêutica hipolipemiante

Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

Os ensaios realizados especificamente em indivíduos com diabetes tipo 2, assim como em subgrupos de indivíduos com diabetes nos grandes estudos com estatinas, têm demonstrado consistentemente benefícios significativos da terapêutica com estatinas na redução dos eventos de DCV em indivíduos com diabetes tipo 2.¹⁵ A terapêutica com estatinas reduz a incidência a 5 anos de eventos major de DCV em ~20% por mmol/L de redução do C-LDL, independentemente do valor inicial de C-LDL ou de outras características iniciais, segundo as meta-análises.¹⁵ A meta-análise CTT indica que os indivíduos com diabetes tipo 2 beneficiarão de terapêutica de redução do colesterol na RRR, num grau semelhante aos indivíduos não diabéticos, mas como estes possuem um maior risco absoluto, o benefício absoluto será maior, o que resulta num NNT inferior. Alguns estudos recentes sugeriram uma incidência aumentada de diabetes nos doentes tratados com estatinas.¹⁰¹ Este efeito não deve desviar a nossa atenção do tratamento dos doentes, já que o benefício global em termos de redução de eventos CV se mantém.

Triglicéridos e colesterol das lipoproteínas de alta densidade. Os dados recentes de doentes com diabetes tipo 2 no estudo FIELD demonstraram que as taxas lipídicas tradicionais (C-não-HDL/C-HDL, CT/C-HDL) se revelaram fortes preditoras de risco de DCV, bem como a taxa apo B/apo AI, e capturaram o impacto das partículas aterogénicas e não aterogénicas no risco de DCV.⁴⁷ Os benefícios clínicos obtidos pelo tratamento da dislipidemia aterogénica (TG elevados e C-HDL reduzido) ainda são objeto de discussão. O estudo FIELD não conseguiu reduzir significativamente o objetivo primário de eventos de DC (morte por DC ou EM não-fatal). Os eventos de DCV foram reduzidos significativamente em 11%. Numa análise post-hoc do estudo FIELD, o fenofibrato reduziu os eventos de DCV em 27% nos indivíduos com TG elevados (> 2,3 mmol/L ou superior a ~204 mg/dL) e C-HDL reduzido (NNT= 23).¹⁷² O estudo ACCORD confirmou este facto: os doentes que apresentaram tantos níveis de TG no tercil superior ($\geq 2,3$ mmol/L, ≥ 204 mg/dL), como um nível de C-HDL no tercil inferior ($\leq 0,88$ mmol/L, ≤ 34 mg/dL) – representando 17% de todos os participantes – pareceram beneficiar com a adição de fenofibrato à sinvastatina.¹⁴¹

Uma análise post-hoc de doentes com C-HDL baixo < 1 mmol/L (inferior a ~40 mg/dL) e TG elevados > 1,80 mmol/L (superior a ~160 mg/dL) do ensaio 4 S demonstrou um risco relativo para eventos coronários major de 0,48 com a sinvastatina. O risco relativo respetivo para a mortalidade global foi de 0,44.¹⁷⁴ Consistente com estes resultados, uma meta-análise de fibratos na prevenção de DCV em 11.590 indivíduos com diabetes tipo 2 demonstrou que os fibratos reduziram significativamente o risco de EM não fatal em ~21%, mas não tiveram efeito no risco de mortalidade global ou de mortalidade coronária.¹⁷⁵ A elevação do C-HDL parece um conceito atrativo, baseando-se na força da relação entre um C-HDL baixo e um risco aumentado de DCV em estudos observacionais. As terapêuticas disponíveis para elevar o C-HDL na prática clínica são limitadas, sendo a modificação do estilo de vida a primeira opção. Atualmente, o ácido nicotínico providencia a melhor estratégia farmacológica para elevar o C-HDL, embora também possam ser utilizados os fibratos. A quebra do controlo glicémico pelo ácido nicotínico pode ser observada em

doses elevadas, mas em doses moderadas o controlo glicémico pode ser mantido, em geral pelo ajustamento da terapêutica anti-diabética.¹⁷⁶

Diabetes tipo I

A diabetes tipo I está associada a um elevado risco de DCV, em particular nos doentes com microalbuminúria e doença renal.¹⁷⁷ Existe evidência conclusiva a apoiar a asserção de que a hiperglicemia acelera a aterosclerose.

O perfil lipídico do diabético tipo I com bom controlo glicémico é “supranormal” e caracterizado por níveis infranormais de TG e C-LDL, enquanto o C-HDL está usualmente dentro dos limites superiores do normal ou ligeiramente elevado. Isto é explicado pela administração de insulina subcutânea que aumenta a atividade da LPL no tecido adiposo e músculo-esquelético, e conseqüentemente a taxa de turnover das partículas de VLDL. Contudo, há alterações potencialmente aterogénicas na composição das partículas tanto de HDL como de LDL. Em todos os doentes com diabetes tipo I e na presença de microalbuminúria e insuficiência renal, a redução do C-LDL (pelo menos 30%) com estatinas como primeira escolha (ou eventualmente em combinação terapêutica) é recomendada, independentemente da concentração inicial de C-LDL.

As recomendações para o tratamento da dislipidemia na diabetes encontram-se na Tabela 25.

10.6 Doentes com síndrome coronária aguda e doentes candidatos a intervenção coronária percutânea

Os doentes que sofreram recentemente uma SCA têm um risco elevado de sofrer eventos CV subsequentes. Nestes doentes, o controlo lipídico deve ser efetuado no contexto de uma estratégia global de abordagem

Tabela 25 Recomendação para o tratamento da dislipidemia na diabetes

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| Em todos os doentes com diabetes tipo I e na presença de microalbuminúria e doença renal, a redução do C-LDL (pelo menos em 30%) com estatinas como primeira escolha (eventualmente em combinação terapêutica) é recomendada, independentemente da concentração inicial de C-LDL. | I | C | |
| Em doentes com diabetes tipo 2 e DCV ou DRC, e naqueles sem DCV, com mais de 40 anos, com um ou mais fatores de risco de DCV ou marcadores de lesão de órgão alvo, o objetivo recomendado para o C-LDL é <1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL), e o objetivo secundário para o C-HDL é < 2,6 mmol/L (100 mg/dL) e para a apo B é < 80 mg/dL | I | B | 15, 16 |
| Em todos os indivíduos com diabetes tipo 2, o C-LDL < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL) é o alvo primário. Um C-não-HDL < 3,3 mmol/L (130 mg/dL) e uma apo B < 100 mg/dL são os alvos secundários. | I | B | 15, 16 |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

apo = apolipoproteínas; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica.

do risco que inclui adaptações do estilo de vida, controlo de fatores de risco e a utilização de fármacos cardioprotectores em certos subgrupos. Idealmente, tudo isto pode ser bem coordenado pela participação num programa multidisciplinar de reabilitação cardíaca.

Controlo lipídico específico na síndrome coronária aguda

Os dados de ensaios^{23,30,35} e meta-análises específicos apoiam a utilização rotineira, precoce e intensiva da terapêutica com estatinas. Assim, nós recomendamos o início da terapêutica com estatinas em alta dose durante os primeiros 1-4 dias de hospitalização devido a SCA; se forem conhecidos os valores basais de C-LDL, a terapêutica deve ter como objetivo o alvo C-LDL < 1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL). A utilização de terapêutica com doses menores de estatina deve ser considerada em doentes com risco aumentado de efeitos secundários com elevadas doses de estatinas (p. ex. os mais idosos, com disfunção hepática, disfunção renal ou potencial para interação com terapêutica concomitante). Os lípidos devem ser reavaliados 4-6 semanas após o SCA para determinar se os níveis alvo foram atingidos em segurança; a dose de estatina poderá então ser ajustada para ir ao encontro desses objetivos.

O consumo de AGPI n-3, quer por aumento das ingestas de peixe (gordo) ou por suplementação farmacológica do etil estér de ácidos n-3 altamente purificados, num estudo demonstrou reduzir a mortalidade em sobreviventes de EM, mas não em outro.⁹² A análise post-hoc do estudo GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione) mostrou benefícios associados à suplementação altamente purificada de n-3 nos doentes pós-EM com disfunção ventricular esquerda, que têm um risco elevado de mortalidade. Contudo, este facto não pode ser atribuído ao seu efeito antilipídico, mas predominantemente aos seus efeitos anti-arrítmicos.

Controlo lipídico em doentes candidatos a intervenção coronária percutânea

O tratamento prévio de curto prazo com atorvastatina reduz a extensão do EM durante a ICP, em doentes que nunca tomaram estatinas, tanto nos com angina estável, como nos com SCA. Mais recentemente, o ensaio Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty (ARMYDA)¹⁷⁹ demonstrou que uma dose de carga com atorvastatina em alta dose reduz a frequência de EM peri-procedimento, mesmo em doentes sob terapêutica crónica com estatinas, submetidos a ICP para controlo de angina estável ou SCA de risco baixo ou intermédio. Assim, pode ser considerada uma estratégia de rotina a dose de carga com alta dosagem de estatina pouco tempo antes da ICP, mesmo no contexto de terapêutica crónica (classe IIb B¹⁷⁹).

10.7 Insuficiência cardíaca e doenças valvulares

Prevenção da insuficiência cardíaca em indivíduos com doença coronária

O estabelecimento da insuficiência cardíaca (IC) aumenta o risco de mortalidade e morbilidade 3 a 4 vezes, comparativamente a doentes sem IC. O agrupamento de resultados de RCTs sugere que a redução do colesterol através da terapêutica com estatinas reduz a incidência de IC em 9-45% em doente com DC.^{22,180}

Cinco RCTs prospetivos compararam regimes terapêuticos mais e menos intensivos. A abordagem mais intensiva reduziu a incidência de hospitalização devida a IC em média em 27% (P < 0,0001) em

doentes com DC aguda ou estável sem IC prévia. Demonstrou assim que uma terapêutica mais intensiva com estatina é mais eficaz que um tratamento menos intensivo, como prevenção da IC.^{23,26,181-183} Contudo, não há qualquer evidência de que as estatinas possam prevenir a IC em doentes com miocardiopatia não isquémica.

Insuficiência cardíaca crónica

Os doentes com IC têm CT e C-LDL mais baixos do que os doentes sem IC. Em contraste com os doentes sem IC, o CT baixo prediz um pior prognóstico na IC. Embora nos estudos observacionais não controlados sobre IC tenham sido demonstrados efeitos favoráveis nos doentes que utilizam estatinas, os RCTs não apoiaram essa noção. Os estudos observacionais estão sujeitos a contradições, e o tratamento com estatinas não deve ser iniciado em doentes com IC moderada a grave [classificação da New York Heart Association (NYHA) III-IV].^{36,39} Contudo, não há evidência de prejuízo para os doentes sob tratamento com estatinas após o desenvolvimento da IC. Os estudos Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) e Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (GISSI-HF) efetuados com doentes com IC sintomática não demonstraram qualquer benefício na mortalidade CV, EM não fatal e AVC, apesar de uma redução marcada do C-LDL e PCR-as.^{36,39}

Um RCT demonstrou um efeito pequeno mas significativo dos AGPI n-3 nos objetivos primários (mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC).¹⁸⁴ Este efeito apenas se tornou significativo após um ajuste do desequilíbrio entre os grupos aleatorizados.

Doença valvular

Existe uma associação entre a estenose aórtica, o C-LDL e a Lp(a), e também entre a estenose aórtica e um risco elevado de eventos CV e de mortalidade. Existe também evidência sugestiva de uma associação entre o colesterol e o risco aumentado de calcificação de próteses valvulares biológicas. Alguns estudos observacionais não controlados mostraram efeitos benéficos associados a uma terapêutica lipídica agressiva de modo a atrasar a progressão da estenose aórtica. Isto não foi confirmado num RCT recente, mas no entanto a DC diminuiu significativamente.³⁸

O estudo SEAS aleatorizou 1873 doentes com estenose aórtica assintomática, ligeira a moderada, para a combinação de sinvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg ou apenas sinvastatina 40 mg. Apesar de uma redução marcada do C-LDL (61%), a progressão da estenose aórtica foi semelhante nos dois grupos de tratamento.³⁸ Os eventos isquémicos foram reduzidos em 21%. Um pequeno estudo observacional sugeriu um benefício do tratamento com estatinas nos doentes com próteses valvulares biológicas.¹⁸⁵

A Tabela 26 resume as recomendações para tratamento da dislipidemia na IC ou doença valvular.

10.8 Doenças auto-imunes

As doenças auto-imunes, incluindo a artrite reumatóide, LES, psoríase e síndrome antifosfolípido, são caracterizadas por um aumento da aterosclerose e conseqüentemente uma maior mortalidade e morbilidade CV¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ quando comparadas com a população em geral.

Pensa-se que o sistema imunitário esteja envolvido na patogénese da aterosclerose. Os componentes inflamatórios da resposta imunitária, assim como elementos autoimunes (p. ex. autoanticorpos, autoantígenos e linfócitos autoreativos) estão envolvidos nestes

Tabela 26 Recomendações para o tratamento da dislipidemia na IC ou doença valvular

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| Pode ser considerada a adição de 1 g/dia de AGPI n-3 ao tratamento otimizado em doentes com IC (classificação NYHA II-IV) | IIb | B | 184 |
| A terapêutica de redução do colesterol com estatinas não é indicada em doentes com IC moderada a grave (classificação NYHA III-IV) | III | A | 36, 39 |
| O tratamento hipolipemiante não é indicado em doentes com doença valvular sem DC. | III | B | 38 |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

AGPI = ácidos gordos polinsaturados; DC = doença coronária; IC = insuficiência cardíaca; NYHA = New York Heart Association.

Tabela 27 Recomendações para o tratamento da dislipidemia nas doenças auto-imunes

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| Atualmente não existe indicação para a utilização preventiva de terapêutica hipolipemiante tendo como base apenas a presença de doenças auto-imunes. | III | C |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

processos. As doenças são caracterizadas por uma vasculite inflamatória e disfunção endotelial.

A Tabela 27 resume as recomendações para o tratamento da dislipidemia nas doenças auto-imunes.

10.9 Doença renal

A prevalência da DRC, em particular da DRC ligeira a moderada, está a aumentar rapidamente a nível mundial. A diminuição da taxa de filtração glomerular está associada à DCV, independentemente de outros fatores de risco.¹⁸⁹ Numa pesquisa recente efetuada na Europa a taxa de mortalidade padronizada por doença CV foi de 38 por 1000 pessoas /ano (IC 95%: 37,2-39,0) mais elevada em doentes a iniciar diálise do que na população em geral.¹⁹⁰

Perfil lipoproteico na insuficiência renal crónica

O perfil lipídico mostra anomalias quantitativas e qualitativas que pioram à medida que a TFG diminui, sendo mais pronunciadas em indivíduos com doença renal terminal (DRT). A dislipidemia caracteriza-se tipicamente por uma elevação dos TG e redução do C-HDL, enquanto as alterações no CT e C-LDL são menos marcadas na DRC estádios 1-2. A elevação dos TG é causada tanto pelo aumento da produção como pela diminuição da remoção das LRTs devidas a alterações nas enzimas e proteínas reguladoras. Em

consequência, os níveis de C-não-HDL e de apo B encontram-se claramente aumentados. As subclasses de LDL apresentam uma mudança para o excesso de partículas de LDL pequenas e densas. Em doentes com DRT a taxa de catabolismo das LDL está marcadamente prolongada, resultando numa elevação clara tanto do CT como do C-LDL. Os níveis plasmáticos de Lp(a) começam também a aumentar precocemente, devido à permanência prolongada destas partículas em circulação. A maioria dos doentes com DRC estádios 3-5 tem dislipidemia mista e o perfil lipídico é altamente aterogénico, com alterações adversas em todas as lipoproteínas.

Evidência favorável ao controlo lipídico em doentes com insuficiência renal crónica

Os dados disponíveis a partir da análise post-hoc de ensaios com estatinas fornecem evidência de efeitos benéficos do tratamento com estes fármacos, relativamente ao prognóstico CV, em doentes com DRC em estádios 2 e 3. O estudo Pravastatin Pooling Project (PPP) incluiu 19.737 indivíduos com uma mediana de seguimento de 64 meses.¹⁹¹ O benefício foi mais marcado em doentes com DRC e diabetes. Houve também uma redução significativa no risco de mortalidade global (risco relativo 0,81; IC 95%: 0,73-0,89). No Heart Protection Study (HPS) a redução do risco absoluto foi de 11% num subgrupo de indivíduos com DRC ligeira comparativamente aos 5,4% da coorte total.¹⁹²

Os resultados de doentes com DRC mais avançada (estádios 4-5) ou em diálise são menos claros. Dois estudos observacionais relataram benefícios na utilização das estatinas nos doentes em hemodiálise. Contudo, no ensaio Die Deutsche Diabetes Dialyse studie (4 D)³¹ numa coorte de 1200 doentes com diabetes em hemodiálise, a atorvastatina não demonstrou nenhum efeito positivo no objetivo primário composto para DCV. Os resultados do estudo AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), que envolveu 2776 doentes em hemodiálise⁴⁰, mostraram que a rosuvastatina baixou o C-LDL como era esperado, mas não obteve um efeito significativo no objetivo composto para a DCV. Estes resultados negativos questionam os benefícios das estatinas nestes doentes de risco muito elevado com mau prognóstico. O estudo SHARP relatou os resultados de ~9.500 indivíduos de risco elevado com DRC. Os eventos ateroscleróticos major foram reduzidos em 17% (P= 0,0022) e os eventos vasculares major em 15,3% (P= 0,0012) em doentes sob ezetimibe e sinvastatina quando comparados com o placebo.¹¹¹ Salienta-se que, embora não houvesse uma heterogeneidade significativa entre os indivíduos submetidos ou não a diálise, isso também aconteceu nos indivíduos sob placebo *versus* diálise.

Alvos terapêuticos para doentes com insuficiência renal crónica

A DRC é considerada como uma patologia de risco equivalente à DC. Portanto, o objetivo primário da terapêutica é a redução do C-LDL. O C-não-HDL deve ser o segundo objetivo no controlo da dislipidemia mista. O algoritmo terapêutico deve ser baseado na TFG. Devem ser preferidos fármacos eliminados principalmente por via hepática (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina e ezetimibe). As estatinas metabolizadas pela via do CYP3 A4 podem levar a efeitos adversos devido a interações medicamentosas, pelo que é necessária uma precaução especial.

A Tabela 28 resume as recomendações para a terapêutica hipolipemiante em doentes com DRC moderada a grave.

Tabela 28 Recomendações para fármacos hipolipemiantes em doentes com DRC moderada a grave (estádios 2-4, TFG 15-89 mL/min/1,73 m²)

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| A DRC é reconhecida como patologia de risco equivalente à DC; nestes doentes a redução do C-LDL é recomendada como primeiro objetivo terapêutico. | I | A | 189, 190 |
| A redução do C-LDL diminui o risco de DCV em indivíduos com DRC e deve ser considerada. | IIa | B | 111, 193 |
| As estatinas devem ser consideradas por retardarem a taxa de perda da função renal modestamente e, assim, protegerem contra o desenvolvimento de DRT com necessidade de diálise. | IIa | C | - |
| Uma vez que as estatinas têm um efeito benéfico sobre a proteinúria patológica (> 300 mg/dia), devem ser consideradas em doentes com DRC em estádios 2-4. | IIa | B | 194 |
| Na DRC moderada a grave devem ser consideradas as estatinas como monoterapia ou em combinação, para obter um C-LDL < 1,8 mmol/L (inferior a ~70 mg/dL). | IIa | C | - |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; DC = doença coronária; DRC = doença renal crónica; DRT = doença renal terminal; TFG = taxa de filtração glomerular.

Controlo lipídico na doença renal terminal (estádio 5, taxa de filtração glomerular < 15 mL/min/1,73 m²)

É mandatória a utilização de estatinas com limitada excreção renal, em baixas doses. A utilização de suplementos de ácidos gordos n-3 para reduzir os TG é uma opção.

Segurança do controlo lipídico em doentes com doença renal crónica

As estatinas são geralmente bem toleradas em doses moderadas em doentes com DRC em estádios 1-2. Os problemas de segurança e necessidade de ajuste de dose tornam-se mais importantes em estádios mais avançados de DRC (estádios 3-5), porque os eventos adversos geralmente estão associados à dose e devido ao aumento da concentração sanguínea do fármaco. As estatinas com excreção renal mínima devem ser os fármacos escolhidos (atorvastatina, fluvastatina e pitavastatina).

Há uma evidência crescente a indicar que os fibratos aumentam a creatinina e a homocisteína séricas, sendo ambas fatores de risco estabelecidos de DCV. Os efeitos do fenofibrato são mais pronunciados que os do gemfibrozil. Como os fibratos não têm qualquer efeito na excreção da creatinina para a urina, a estimativa da TFG é dificultada pela subida da creatinina e é um problema na prática clínica. O fenofibrato não é dialisável e não deve ser utilizado em doentes com TFG < 50 mL/min/1,73 m². Recomenda-se que

a dose de gemfibrozil seja reduzida para 600 mg/dia se a TFG for < 60 mL/min/1,73 m² e evitado se a TFG for < 15 mL/min/1,73 m².

Recentemente, a possibilidade de prescrever suplementos de ácidos gordos n-3 providencia uma opção para a diminuição dos TG em doentes com dislipidemia mista.

10.10 Doentes submetidos a transplante de órgão

As anomalias do perfil lipídico são comuns em doentes que foram submetidos a transplante de órgãos, e predispõem para o desenvolvimento tanto de doença aterosclerótica como de vasculopatia arterial associada ao transplante, resultando em eventos vasculares maior.

As causas gerais mais comuns de dislipidemia nestes doentes são a diabetes, obesidade, SMet e DRC.

Os regimes terapêuticos imunossuppressores também condicionam efeitos adversos importantes no metabolismo lipídico. O tratamento com glicocorticóides provoca aumento de peso e exacerba a resistência à insulina, levando a um aumento do CT, VLDL e TG, bem como do tamanho e densidade das partículas de LDL. Os inibidores da calcineurina aumentam a atividade da lipase hepática, diminuindo a da LPL e a ligação ao RLDL, o que resulta numa remoção diminuída das lipoproteínas aterogénicas. A ciclosporina provoca um maior impacto adverso no perfil lipídico que o tacrolimus. O sirolimus, um análogo estrutural do tacrolimus, causa dislipidemia em quase metade dos doentes a que é administrado. Os doentes devem receber aconselhamento sobre estilos de vida saudáveis, tal como é recomendado a todos os indivíduos com risco aumentado de DCV. As estatinas têm um efeito semelhante sobre os lípidos nos doentes transplantados em relação à população em geral. Embora dados de ensaios clínicos aleatorizados tenham demonstrado que as estatinas têm potencial para melhorar os resultados dos doentes submetidos a transplante cardíaco¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ e dos doentes submetidos a transplante renal,¹⁹⁸ a quantidade de dados não é extensa. Uma revisão sistemática recente demonstrou uma forte tendência para a redução de eventos de DCV e mortalidade com estatinas em doentes submetidos a transplante renal.¹⁹⁸

Devem ser consideradas várias interações medicamentosas potenciais, especialmente no caso da ciclosporina, que é metabolizada pelo CYP3 A4 e pode aumentar a exposição sistémica às estatinas e o risco de miopatia. A fluvastatina, pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina têm menos potencial para essa interação.¹⁹⁷ O tacrolimus também é metabolizado pelo CYP3 A4, mas parece ter menos potencial para uma interação prejudicial com as estatinas que a ciclosporina. Devem ser evitados outros fármacos que influenciem a atividade da CYP3 A4 se possível, e utilizados com extrema precaução em doentes a tomar tanto inibidores da calcineurina como estatinas.

As estatinas são recomendadas como agentes hipolipemiantes de primeira linha em doentes transplantados. Devem ser iniciadas em doses baixas, com um cuidadoso ajuste de dose e precaução no que diz respeito às interações com outros medicamentos. Nos doentes a tomar ciclosporina, recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com baixa dose de pravastatina ou fluvastatina.

Para os doentes com dislipidemia que não podem tomar estatinas, pode ser considerado como alternativa o ezetimibe, nos indivíduos com C-LDL elevado,¹⁹⁹ e o ácido nicotínico pode ser considerado para redução dos TG e elevação do C-HDL. Não estão disponíveis

Tabela 29 Recomendações para o tratamento da dislipidemia em doentes submetidos a transplante de órgão

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| As estratégias de controlo do risco CV global são prioritárias nos doentes transplantados. | I | C | – |
| As estatinas devem ser consideradas como agentes de primeira linha nos doentes transplantados. O início deve ser em baixa dose, com um ajuste de dose cuidadoso, e precaução no que diz respeito às interações medicamentosas, particularmente com a ciclosporina. | Ila | B | 197 |
| Em doentes intolerantes a estatinas, ou naqueles com dislipidemia significativa e elevado risco residual sob dose máxima tolerada de estatina, pode ser considerada uma terapêutica alternativa ou combinada: ezetimibe para doentes com C-LDL elevado como principal característica; fibratos ou ácido nicotínico para doentes com hipertrigliceridemia ou C-HDL baixo como principais características. | Ilb | C | – |

^aClasse de Recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

C-HDL = colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; CV = cardiovascular.

resultados de eventos sobre estes fármacos, que devem ser reservados para utilização em segunda linha. É necessária precaução na utilização dos fibratos, uma vez que podem diminuir os níveis de ciclosporina e possuem o potencial para causar miopatia. É necessária uma precaução extrema se for planeada uma terapêutica combinada de fibrato e estatina. A colestiramina não é eficaz em monoterapia nos doentes submetidos a transplante cardíaco e pode reduzir a absorção dos imunossuppressores, que pode ser minimizada se forem administrados em separado.

A Tabela 29 resume as recomendações para o tratamento da dislipidemia em doentes submetidos a transplante de órgão.

10.11 Doença arterial periférica

A DAP é uma manifestação comum de aterosclerose e pode envolver vários leitos vasculares, incluindo as carótidas, a aorta, as artérias dos membros inferiores e, mais raramente, as artérias renais e mesentéricas. Os doentes com DAP têm um risco elevado de eventos coronários, e a presença de aterosclerose vascular periférica representa um fator de risco independente para EM e morte de causa CV.^{200,201} O risco CV elevado levou à inclusão da DAP na lista de patologias de «risco equivalente», pelo que devem ser implementadas estratégias terapêuticas de prevenção secundária. Contudo, apesar do elevado risco de morbilidade e mortalidade CV, os doentes com DAP encontram-se geralmente mal controlados, em comparação com os doentes com DC.²⁰⁰

Doença arterial oclusiva dos membros inferiores

A terapêutica redutora do colesterol diminui o risco de eventos CV isquémicos e o agravamento da claudicação, melhorando a tolerância à marcha.

Como para os eventos cardíacos, uma revisão sistemática recente²⁰² de 18 ensaios incluindo um número > 10.000 doentes, com níveis de colesterol normais e elevados, relatou que a terapêutica hipolipemiante em doentes com aterosclerose dos membros inferiores está associada a uma redução de 20% nos eventos CV totais, juntamente com uma redução não significativa de 14% na mortalidade global.

Doença arterial carotídea

Vários ensaios demonstraram os efeitos benéficos da terapêutica hipolipemiante na progressão da EIMC e na prevenção de eventos CV. Uma meta-análise de 10 estudos, incluindo 3443 doentes²⁰³, relatou uma redução significativa na progressão da aterosclerose carotídea em doentes tratados com estatinas quando comparados com placebo, e uma revisão sistemática mais recente também revelou uma regressão significativa da EIMC após terapêutica com estatinas.²⁰⁴ Numa meta-análise de RCTs que recrutaram mais de 90.000 doentes, Amarencio et al. relataram que a terapêutica com estatina determina uma redução de 21% na incidência de AVCs em diferentes populações, com uma forte correlação entre o C-LDL e a EIMC, indicando uma redução de 0,73% na EIMC por cada descida de 10% no C-LDL.²⁰⁵ Estudos recentes sugerem também que o ácido nicotínico pode ter efeitos protetores adicionais aos das estatinas.¹³¹

Contudo, não existem atualmente ensaios aleatorizados que tenham avaliado se os tratamentos hipolipemiantes reduzem a incidência de eventos CV em doentes recrutados por doença carotídea aterosclerótica, mas sem eventos CV prévios.

Aterosclerose das artérias da retina

As alterações ateroscleróticas das artérias da retina correlacionam-se com os níveis de CT, C-LDL, TG e apo B e também com a DC. No entanto, não existem estudos que tenham avaliado se os tratamentos hipolipemiantes diminuem essas alterações.²⁰⁶

Prevenção secundária em doentes com aneurisma da aorta abdominal

Embora a presença de um aneurisma da aorta abdominal represente uma patologia de risco equivalente, não existem atualmente ensaios clínicos sobre a redução do risco CV em doentes afetados por esta doença. Duas revisões sistemáticas,^{204,207} baseadas sobretudo em estudos retrospectivos não aleatorizados, relataram que é ainda inconclusiva a evidência de que a terapêutica com estatinas reduza a morbilidade e mortalidade CVs peri-operatórias nestes doentes. Num RCT que comparou a atorvastatina 20 mg com placebo, o objetivo composto de morte de causa cardíaca, EM, AVC e angina instável foi significativamente reduzido em 100 doentes submetidos a cirurgia vascular não cardíaca, incluindo a reparação de aneurisma da aorta abdominal.²⁰⁸ Noutro ensaio duplamente cego e controlado por placebo em 497 doentes submetidos a cirurgia vascular, a terapêutica peri-operatória com fluvastatina (80 mg/dia) foi associada a uma melhoria dos resultados cardíacos no pós-operatório.²⁰⁹ A terapêutica hipolipemiante nunca foi testada em doentes com aterosclerose renovascular. No entanto, apesar da falta de ensaios clínicos, o tratamento com estatinas deve ser considerado em doentes com doença aterosclerótica aórtica.

As recomendações sobre a terapêutica hipolipemiante em doentes com DAP encontram-se na Tabela 30.

Tabela 30 Recomendações sobre a terapêutica hipolipemiante em doentes com DAP

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| A DAP é uma patologia de risco elevado e a terapêutica hipolipemiante (sobretudo as estatinas) é recomendada nestes doentes. | I | A | 202 |
| A terapêutica com estatinas é recomendada na redução da progressão da aterosclerose carotídea. | I | A | 203, 204 |
| A terapêutica com estatinas é recomendada para prevenir a progressão de aneurismas aórticos. | I | C | – |

^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência
^cReferências.
 DAP = doença arterial periférica.

Tabela 31 Recomendações sobre a terapêutica hipolipemiante na prevenção primária e secundária do AVC

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b | Ref ^c |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| É recomendada a terapêutica com estatinas de modo a atingir os objetivos terapêuticos estabelecidos para doentes com risco global elevado. | I | A | 210, 211 |
| A terapêutica com estatinas é recomendada em doentes com outras manifestações de DCV. | I | A | 210 |
| A terapêutica com estatinas é recomendada em doentes com história de AVC isquémico não cardíaco-embólico ou AIT. | I | A | 34, 210 |

^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência.
^cReferências.
 AIT = acidente isquémico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; DCV = doença cardiovascular

10.12 Acidente vascular cerebral

O AVC tem uma etiologia heterogénea, incluindo o tromboembolismo cardíaco (muitas vezes associado a fibrilhação auricular), aterosclerose tromboembólica da artéria carotídea e aorta proximal, doença cerebrovascular de pequenos vasos, e hemorragia intracraniana (incluindo a hemorragia intracerebral e subaracnoideia). A dislipidemia pode ter um papel variável na patogénese do AVC, consoante a sua etiologia em particular. A relação entre a dislipidemia e os eventos aterotrombóticos incluindo o AVC isquémico e o AIT (acidente isquémico transitório) é bem conhecida, enquanto a associação da dislipidemia a outros tipos de AVC é incerta.

Prevenção primária

A utilização de terapêutica de redução do colesterol em adultos com risco elevado de DVC devido ao C-LDL ou a outros fatores de risco CV, incluindo a hipertensão arterial, reduz o risco de AIT ou AVC.^{26,30,33,210,211} Uma redução lipídica mais intensiva com estatinas está associada a um menor risco de AVC, quando comparada com regimes menos intensivos.²¹⁰

A prevenção primária do AVC contribui para a indicação global de iniciar tratamento com estatinas em todos os doentes com doença aterosclerótica estabelecida e em doentes com risco elevado para o desenvolvimento de DCV.

A terapêutica com estatinas^{28,32,37} deve ser considerada na redução do risco de AVC isquémico e outros eventos CV em concordância com as recomendações da Tabela 3. O valor das outras estratégias terapêuticas hipolipemiantes na prevenção primária do AVC é incerto.

Prevenção secundária

Após um AIT ou AVC,³⁴ os doentes encontram-se em risco não só de eventos cerebrovasculares recorrentes mas também de outros eventos CV major, incluindo o EM. A terapêutica com estatinas como prevenção secundária diminui o risco de AVC, EM e morte de causa vascular. Contudo, a etiologia do AVC pode influenciar a resposta às estatinas, e os doentes com evidência de aterotrombose como causa dos eventos cerebrovasculares parecem beneficiar mais, enquanto

os doentes com AVC hemorrágico podem não beneficiar ou até ser prejudicados pelas estatinas, particularmente se os doentes não tiverem evidência de doença aterosclerótica.²¹⁰

Uma meta-análise recente sugere que o ácido nicotínico sozinho ou em combinação com estatinas pode adicionar mais benefícios à prevenção do AVC.¹³³

A Tabela 31 resume as recomendações sobre a terapêutica hipolipemiante na prevenção primária e secundária do AVC.

10.13 Doentes portadores do vírus da imunodeficiência humana

Os doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) muitas vezes têm o CT e o C-LDL baixos, assim como o C-HDL baixo, e TG aumentados. O tratamento anti-retroviral altamente ativo (HAART) provoca um aumento do C-LDL e dos TG, e a predominância de partículas LDL pequenas e densas, duplicando o risco de DC quando comparados com indivíduos não infetados.²¹² Uma vez que a HAART aumenta a pressão arterial e a resistência à insulina, isto também pode contribuir para o aumento do risco de DC. O metabolismo das lipoproteínas é influenciado em menor grau pelos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e pelos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos. A terapêutica HAART, incluindo os inibidores das proteases, pode acelerar o início de eventos de DC, particularmente em homens jovens, fumadores e com dislipidemia.

As alterações dietéticas e a atividade física regular, assim como a mudança para outro regime HAART podem ter efeitos favoráveis na dislipidemia, mas a maioria dos doentes ainda necessitará de terapêutica farmacológica para atingir os objetivos lipídicos. Existem problemas em relação à segurança face às interações devidas à associação da terapêutica hipolipemiante com a HAART. Contudo, não foi observada toxicidade significativa e as estatinas são o tratamento de escolha para o C-LDL elevado, enquanto os fibratos podem ser prescritos quando a HTG é predominante.²¹³ Diferentes tipos de

Tabela 32 Recomendações sobre terapêutica hipolipemiante em doentes portadores de VIH

| Recomendações | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| A terapêutica hipolipemiante, principalmente as estatinas, deve ser considerada nos doentes portadores de VIH com dislipidemia, para atingir o C-LDL alvo como definido para os indivíduos de risco elevado. | Ila | C |

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

C-LDL = colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; VIH = vírus da imunodeficiência humana.

estatinas podem provocar diferentes interações com a HAART; de acordo com a European AIDS Clinical Society a sinvastatina é contra-indicada em doentes sob tratamento antiretroviral potenciado pelo inibidor das proteases ritonavir²¹⁴; a combinação da rosuvastatina e lopinavir/ritonavir também deve ser utilizada com precaução.²¹⁵ Em doentes intolerantes a estatinas, o ezetimibe pode ser uma opção.²¹⁶ A utilização dos sequestradores dos ácidos biliares não é recomendada porque eles aumentam os TG e os seus efeitos sobre a absorção dos fármacos anti-retrovirais não foram estudados.

Não existem dados sobre os efeitos das estatinas, ezetimibe, ácido nicotínico ou fibratos nos eventos CV em doentes portadores de VIH com dislipidemia.

As recomendações sobre terapêutica hipolipemiante em doentes portadores de VIH são resumidas na Tabela 32.

II. Monitorização de lípidos e enzimas em doentes sob terapêutica hipolipemiante

A evidência sobre que testes devem ser efetuados para monitorizar os lípidos em doentes sob tratamento é limitada. De maneira semelhante, também é limitada a evidência sobre testes de controlo de uma possível toxicidade, como a ALT e a CK. As orientações derivam de consensos, ao invés das recomendações que são baseadas na evidência.

A resposta à terapêutica pode ser avaliada 6-8 semanas após o início ou aumento de dose das estatinas, mas a resposta aos fibratos e às modificações no estilo de vida podem demorar mais tempo. A prática comum para o seguimento subsequente é de 6-12 semanas, mas estes intervalos são arbitrários. No mínimo, deve ser avaliado pelo menos o CT, mas se for efetuado um perfil lipídico completo incluindo o C-HDL, TG e C-LDL as decisões clínicas serão mais bem fundamentadas. Os estudos epidemiológicos demonstram que a medição do C-não-HDL e da apo B podem correlacionar-se um pouco melhor com os resultados, mas não existem dados sobre a sua utilização na prática clínica quotidiana.

Uma outra questão tem a ver com o impacto de uma monitorização regular dos parâmetros lipídicos na promoção da adesão dos doentes às alterações no estilo de vida e aos regimes terapêuticos que têm um impacto positivo na sua saúde, como é demonstrado em vários estudos.²¹⁷ Não é claro se apenas o processo de monitorização é necessário para este fim, ou se uma combinação de educação para a saúde, contacto regular e avaliação da adesão são também indispensáveis.

Tabela 33 Resumo das recomendações para monitorização de lípidos e enzimas em doentes sob terapêutica hipolipemiante

| Perfil lipídico |
|---|
| <p>Com que frequência deve ser avaliado o perfil lipídico?</p> <ul style="list-style-type: none"> Antes de iniciar o tratamento hipolipemiante devem ser efetuadas pelo menos duas medições, com um intervalo de 1-12 semanas, exceto nos casos em que é sugerido o tratamento farmacológico imediato, como na SCA. |
| <p>Com que frequência deve ser avaliado o perfil lipídico depois do início da terapêutica hipolipemiante?</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 (±4) semanas após o início do tratamento farmacológico. 8 (±4) semanas após o ajuste de dose terapêutica e até atingir o objetivo alvo. |
| <p>Com que frequência devem o colesterol ou o perfil lipídico ser avaliados uma vez atingido o nível alvo ou otimizado de colesterol?</p> <ul style="list-style-type: none"> Anualmente (a menos que haja problemas de adesão à terapêutica ou outra razão específica para revisões mais frequentes). |
| Monitorização de enzimas hepáticas e musculares |
| <p>Com que frequência devem ser avaliadas por rotina as enzimas hepáticas (ALT) em doentes sob terapêutica hipolipemiante?</p> <ul style="list-style-type: none"> Antes do tratamento. 8 semanas após o início do tratamento farmacológico ou após qualquer aumento de dose. Anualmente a partir daí, se as enzimas hepáticas forem < 3 vezes o LSN. |
| <p>E se houver uma elevação das enzimas hepáticas num doente sob terapêutica hipolipemiante?</p> <p>Se os valores forem < 3 vezes o LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuar o tratamento Reavaliar as enzimas hepáticas num período de 4-6 semanas <p>Se os valores forem ≥ 3 vezes o LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspender a estatina ou reduzir a dose; reavaliar as enzimas hepáticas num período de 4-6 semanas Pode ser considerada a reintrodução cautelosa da terapêutica depois da ALT ter voltado ao normal |
| <p>Com que frequência deve ser avaliada a CK em doentes sob terapêutica hipolipemiante?</p> <p><i>Pré-tratamento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Antes de iniciar o tratamento Se o nível basal de CK for > 5 vezes o LSN, não iniciar terapêutica; reavaliar <p><i>Monitorização</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Não é necessária a monitorização por rotina da CK Avaliar a CK se o doente desenvolver mialgia <p>Aumentar o nível de alerta no que diz respeito à miopatia e à elevação da CK em doentes de risco como: doentes idosos, com outra terapêutica concomitante, polimedicados, com insuficiência hepática ou renal.</p> |
| <p>E se houver uma elevação da CK num doente sob terapêutica hipolipemiante?</p> <p>Se valor > 5 vezes o LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento, avaliar a função renal e monitorizar a CK a cada 2 semanas. Considerar a possibilidade de uma elevação transitória da CK por outras razões, como por exemplo o esforço muscular. Considerar causas secundárias de miopatia se a CK se mantiver elevada. <p>Se valor ≤ 5 vezes o LSN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se não existirem sintomas musculares, continuar a estatina (os doentes devem ser alertados para relatar os sintomas; considerar novas avaliações da CK) Se existirem sintomas musculares, monitorizar os sintomas e a CK regularmente |

ALT = alanina aminotransferase; CK = creatina fosfoquinase; LSN = limite superior do normal; SCA = síndrome coronária aguda.

Avaliação da segurança no seguimento

Quando são utilizadas estatinas, são aconselhadas análises sanguíneas de segurança pelos reguladores, incluindo a ALT e a CK basais, para identificar o número limitado de doentes em que o tratamento é contra-indicado. A CK deve pelo menos ser medida em doentes com risco elevado de miopatia, como os doentes idosos com comorbilidades, doentes com sintomas musculares precoces, ou sob terapêutica com fármacos com possível interação. O seguimento deve ser efetuado em intervalos de 6 a 12 meses de modo a monitorizar efeitos secundários tóxicos, mas estas avaliações têm uma base científica limitada. Uma revisão sistemática²¹⁸ revelou que a incidência de hepatotoxicidade induzida por fármacos em doentes sob terapêutica hipolipemiante é desconhecida, ocorrendo poucos casos em estudos aleatorizados de grande escala. As revisões recentes²¹⁹ são encorajadoras acerca da segurança da terapêutica hipolipemiante a longo prazo.

Não existe valor preditivo para a repetição por rotina da CK para a rabdomiólise, uma vez que esta se pode encontrar elevada devido a lesões musculares ou excesso de exercício muscular. Contudo, a CK deve ser avaliada imediatamente em doentes, sobretudo idosos, com dores musculares e fraqueza, e o tratamento suspenso se esta atingir valores > 5 vezes o LSN. Em doentes cujos testes de função hepática atinjam valores superiores a 3 vezes o LSN, devem ser procuradas explicações, como a ingestão alcoólica ou a esteatose hepática não alcoólica, e os níveis monitorizados. Se os níveis se mantiverem elevados as estatinas devem ser suspensas, mas podem ser reintroduzidas com precaução, sob monitorização, depois dos níveis terem voltado ao normal. A evidência é limitada para afirmar que algumas estatinas têm maior probabilidade de estar associadas a sintomas musculares (mas não a alterações da CK), ou alterações das enzimas hepáticas.

A Tabela 33 resume as recomendações para monitorização de lípidos e enzimas em doentes sob terapêutica hipolipemiante.

12. Como melhorar a adesão aos estilos de vida e o cumprimento da terapêutica farmacológica

Não fumar, ter uma alimentação saudável e ser fisicamente ativo são as pedras base da cardiologia preventiva. Estes estilos de vida são alcançados de maneira mais eficaz através de programas formais de cuidados de prevenção; estes programas são também mais apropriados para o início e ajuste de terapêuticas farmacológicas, para atingir os objetivos terapêuticos e para uma adesão a longo prazo que aumenta a sobrevida livre de eventos.²²⁰ Contudo, na prática quotidiana, as estatinas são frequentemente prescritas na dose mínima e muitas vezes não são ajustadas de acordo com os objetivos terapêuticos. Para além do mais, a adesão a longo prazo é fraca, e até um terço dos doentes (ou mais) suspende a terapêutica em menos de um ano. A falta de ajuste de dose e a fraca adesão à terapêutica são as principais razões pelas quais mais de metade de todos os doentes coronários, e quatro em cada cinco dos doentes de risco elevado, não se atingem os alvos terapêuticos e, como consequência, não obtêm o benefício máximo desta estratégia preventiva.²²¹

Assim sendo, o desafio para a prática clínica é o de iniciar o tratamento tanto nos doentes vasculares como nos doentes com risco elevado de desenvolver DCV, ajustando a dose para atingir os alvos lipídicos sempre que possível, e tentar obter o máximo de adesão.

Tabela 34 Dicas para melhorar a adesão a alterações do estilo de vida

- | |
|---|
| • Desenvolver uma boa aliança terapêutica com o doente. |
| • Ter a certeza que o doente compreende como os estilos de vida afetam a doença cardiovascular e utilizar este facto para obter um compromisso para uma alteração de comportamento. |
| • Explorar potenciais obstáculos em relação á mudança. |
| • Elaborar com o doente um plano para alterar o estilo de vida, que seja realista e encorajador. |
| • Reforçar os esforços do doente para a mudança. |
| • Envolver outros profissionais sempre que necessário e possível. |
| • Programar um calendário de visitas de seguimento. |

Tabela 35 Conselhos úteis para melhorar a adesão à terapêutica em doentes polimedicados

- | |
|--|
| • Simplificar o regime de administrações se possível, reduzindo o número de administrações diárias e medicações concomitantes. |
| • Escolher alternativas mais baratas. |
| • Dar instruções claras, oralmente e por escrito. |
| • Dialogar com o doente acerca da adesão à terapêutica. |
| • Individualizar o regime terapêutico ao doente, às suas necessidades e estilo de vida. |
| • Envolver o doente como parceiro no tratamento. |
| • Utilizar estratégias comportamentais (sistemas de memorização, pistas, auto-monitorização, feedback, reforço) |

Atualmente presume-se que a maioria dos problemas relacionados com a adesão a estilos de vida são semelhantes aos do cumprimento da terapêutica hipolipemiante. Dois dos fatores mais importantes que contribuem para uma má adesão são, sem sombra de dúvida, a natureza assintomática da doença e a sua persistência ao longo da vida. Outros potenciais determinantes da adesão podem estar relacionados com:

- fatores demográficos, como a idade e a educação
- a capacidade de compreensão do doente e a sua percepção da dislipidemia
- a maneira como o prestador de cuidados de saúde prescreve o tratamento
- as relações entre doentes e profissionais de saúde
- influência dos sistemas de saúde e
- regimes de tratamento crónico complexos.

Um fraco estatuto socioeconómico, o analfabetismo e o desemprego são importantes fatores de risco para a falta de adesão. Outros fatores importantes relacionados com o doente podem incluir a compreensão e a aceitação da doença, a percepção dos riscos relacionados com a doença, a consciência dos custos e benefícios do tratamento, e a participação ativa na monitorização e na tomada de decisões em relação ao controlo da doença.²²²

A Tabela 34 mostra alguns conselhos que podem ajudar a melhorar a adesão do doente às alterações do estilo de vida.

A responsabilidade pela adesão deve ser partilhada entre o prestador dos cuidados de saúde, o doente e o sistema de saúde. Uma boa relação entre os doentes e os seus prestadores de cuidados de saúde é essencial para se alcançar uma boa adesão. Alguns dos atributos dos profissionais de saúde que podem ser determinantes para a adesão dos doentes são: uma atitude e assistência que traduzam empatia sem julgamento, disponibilidade, boa qualidade de comunicação e interação.²²³

Os assuntos relacionados com os sistemas de saúde também têm um papel importante na promoção da adesão. Na maioria dos países com baixos rendimentos o fornecimento de medicamentos é limitado e muitas vezes têm que ser comprados contra reembolso. As estratégias para melhorar o acesso aos medicamentos, tais como o financiamento sustentável, preços acessíveis e sistemas de distribuição de confiança têm muita influência na adesão do doente. Alguns dos determinantes mais bem reconhecidos de adesão à terapêutica hipolipemiante estão relacionados com aspetos do tratamento farmacológico em si próprio, e incluem a tolerância aos fármacos, a complexidade do regime terapêutico, o custo dos medicamentos e a duração do tratamento.

Na Tabela 35 são dados alguns conselhos úteis para ajudar a melhorar a adesão a regimes de terapêuticas múltiplas.

A complexidade do tratamento é, por exemplo, um fator relacionado com a terapêutica que foi identificado como causa possível de fraca adesão. A frequência da administração, número de medicamentos concomitantes e as alterações na medicação são alguns dos fatores que contribuem para a complexidade do tratamento, e foram investigados em vários estudos observacionais. Um menor número de administrações diárias, a monoterapia, e poucas alterações na medicação foram associados a uma melhor adesão.

Até ser obtida uma melhor compreensão sobre a adesão, têm que ser adotadas medidas multifacetadas para ajudar os doentes a

seguir a terapêutica hipolipemiante. Os prestadores de cuidados de saúde precisam de estar conscientes das baixas taxas de adesão dos doentes com dislipidemia. Devem receber treino sobre como aconselhar os doentes de maneira construtiva, sem julgamento, com o objetivo primário de ajudar o doente a cumprir melhor o regime terapêutico.

Os doentes precisam de compreender a importância de manter um controlo lipídico durante o dia e de utilizar os medicamentos racionalmente. Para além do mais, precisam de aprender a lidar com as doses perdidas (não tomadas), como identificar efeitos adversos e o que fazer quando estes ocorrem.

Embora muitas intervenções (p. ex. educação sobre auto-controlo; programas de gestão de farmácia; protocolos de intervenção para enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde; aconselhamento; intervenções comportamentais; seguimento; e lembretes) tenham demonstrado ser eficazes, melhorando significativamente as taxas de adesão,²²⁴ tendem a ser utilizadas sozinhas e não em conjunto. É de esperar que a abordagem a um único fator tenha uma eficácia limitada, uma vez que os fatores que determinam a adesão provavelmente interagem e potenciam-se uns aos outros.

Foi demonstrado que as abordagens mais eficazes são multiníveis – abordam mais do que um fator, com mais do que uma intervenção. Vários programas demonstraram bons resultados utilizando abordagens de equipa multiníveis. De facto, existe evidência adequada a favor da utilização de equipas inovadoras e de sistemas de saúde modificados, em vez da prática médica tradicional e independente e de sistemas minimamente estruturados.²²¹

A maioria das declarações feitas nestas recomendações para a prática clínica é baseada em evidência publicada. A listagem de publicações referidas nas referências corresponde apenas a uma minoria das publicações que apoiam o texto das recomendações. A lista completa de referências encontra-se disponível no website da ESC (www.escardio.org/guidelines).



O texto da CME «Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clínica das dislipidemias» está acreditado pelo *European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC)*. A EBAC funciona em conformidade com as normas de qualidade do *European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)*, uma instituição que pertence à *European Union of Medical Specialists (UEMS)*. De acordo com as recomendações da EBAC/EACCME, todos os autores que participam neste programa comunicaram eventuais conflitos de interesse que pudessem distorcer o conteúdo do artigo. A Comissão Organizadora é responsável por assegurar que todos os potenciais conflitos de interesse relevantes para o programa são declarados aos participantes antes das atividades CME.

As questões CME para este artigo estão disponíveis no: *European Heart Journal* http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcmc_node:ehj e na *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

Referências

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. *European Heart Network* 2008.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; **110**:121-161.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; **19**:1434-1503.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; **10**:S1-S78.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; **14**(Suppl 2):S1-S113.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1209-1227.
- Cooney MT, Dudina A, d'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010; **122**:300-310.

8. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie' re P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**:987-1003.
9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**:743-753.
10. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; **16**:304-314.
11. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I M. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; **206**:611-616.
12. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; **298**:309-316.
13. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; **28**: 1598-1660.
14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; **29**:2909-2945.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; **376**:1670-1681.
16. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen A J, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; **338**:b2376.
17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1769-1781.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet* 1994; **344**:1383-1389.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PV, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**:1301-1307.
20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; **129**:681-689.
21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; **279**:1615-1622.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; **339**:1349-1357.
23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**:1711-1718.
24. Serruys PVW, de Feyter P, Macaya C, Kokkott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**:3215-3222.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**:7-22.
26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PVW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry JJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**:1623-1630.
27. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**:2024-2031.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the ASCOT-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**:1149-1158.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 685-696.
30. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; **292**: 1307-1316.
31. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; **353**:238-248.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **294**:2437-2445.
33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; **352**:1425-1435.
34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3 rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; **355**:549-559.
35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:1405-1410.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; **357**:2248-2261.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti RJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; **359**:2195-2207.

38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**: 1343-1356.
39. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.
40. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395-1407.
41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**1**:CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;**302**:1993-2000.
43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;**118**: 2047-2056.
44. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:316-322.
45. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;**298**:299-308.
46. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:473-480.
47. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;**53**:1846-1855.
48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
49. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;**302**:412-423.
50. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;**49**:1785-1796.
51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;**31**:2844-2853.
52. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:1875-1884.
53. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;**40**:456-464.
54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;**17**:412-417.
55. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;**192**:211-217.
56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007;**71**:611-619.
57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;**337**:a1095.
58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;**100**: 1047-1051.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;**373**:1175-1182.
60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;**288**:2569-2578.
61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
62. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659-669.
63. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;**77**:1146-1155.
64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:S5-S21.
65. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:30-42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;**40**:351-359.
67. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;**52**: doi:10.3402/fnr.v52.io.1811.
68. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:320-328.
69. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;**203**:8-17.
70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003817.
71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:830-839.
72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1689-1693.
73. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;**295**:2262-2269.
74. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;**319**:1523-1528.
75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;**72**:1128-1134.
76. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;**119**:1322-1334.
77. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;**347**: 1483-1492.
78. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:285-293.
79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**(5 Suppl):S1645-S1654.

80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;**146**:10-19.
81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984;**53**:173-184.
82. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;**89**: 1509 S-1517 S.
83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**:2486-2497.
84. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;**20**:41-49.
85. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;**73**:560-566.
86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006;**27**:2-16.
87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**4**: CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005;**44**:1/5-1/30.
89. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**: 1213-1222.
90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**: 772-780.
91. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;**4**:1023-1033.
92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; **363**:2015-2026.
93. Mas R, Castano G, Illinait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigas V, Lescaay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439-447.
94. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romić Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;**25**:701-707.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;**120**:1640-1645.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**:257-265.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;**295**:655-666.
98. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;**119**: 902-907.
99. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**: S1-S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009;**25**:431-447.
101. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PV, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735-742.
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;**340**:c2197.
103. Garcia-Rodriguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**:943-952.
104. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;**101**: 95-97.
105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89-94.
106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007; **99**(Suppl):22 C-31 C.
107. Cziraky MJ, Willey VJ, Mckenney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;**97**:61 C-68 C.
108. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;**54**:14 C-19 C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;**8** (suppl 1):S9-S13.
110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;**12**:384-392.
111. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; **160**:785-794.
112. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314-345.
113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;**24**:19-28.
114. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown G. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;**104**: 1457-1464.
115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;**32**:615-625.
116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;**99**:673-680.
117. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;**356**: 148-156.
118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statintreated dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2010;**362**:906-916.

119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:998-1006.
120. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1245-1255.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;**375**:1634-1639.
122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:121-137.
123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497-504.
124. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-1245.
125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;**341**:410-418.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;**102**:21-27.
127. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849-1861.
128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:3 C-18 C.
129. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:950-955.
130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**:20 B-26 B.
131. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;**210**:353-361.
132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;**101**:58 B-62 B.
133. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kyliantreas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1787-1794.
134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2721-2726.
135. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:19-30.
136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;**369**:1090-1098.
137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752-760.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;**105**:1897-1903.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;**95**:462-468.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;**95**:120-122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-1574.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;**192**:432-437.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1564-1572.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;**323**:1289-1298.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;**345**:1583-1592.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBINATION of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding rescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;**29**:1354-1367.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators. Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;**200**:135-140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;**297**:499-508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;**6**:682-685.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;**357**:1301-1310.
152. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;**102**(10 Suppl):I K-34 K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109-2122.
154. Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:274-282.

155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;**29**: 2625-2633.
156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. *Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia*. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
157. World Health Organization, Human Genetics Programme. *Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation*. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
158. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuis MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:59-65.
159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;**43**:943-949.
160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbart C, Reiner Ž, Abraha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;**47**:44-55.
161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;**11**: 279-288.
162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;**9**: 67-76.
163. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;**138**:25-31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;**291**:2243-2252.
165. Shufelt CL, Bayiey Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221-231
166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523-534.
167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**: 1362-1369.
168. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**: 1113-1132.
169. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;**153**:552-558.
170. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765-775.
171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:1225-1236.
172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;**32**: 493-498.
173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinonen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;**31**:805-807.
174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4 S. *Circulation* 2001;**104**:3046-3051.
175. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2009;**141**: 157-166.
176. Canner PL, Furberg CD, Terrn ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;**95**:254-257.
177. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:760-765.
178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
179. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**: 558-565.
180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249-254.
181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326-2331.
182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576-583.
183. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001-1009.
184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1223-1230.
185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1479-1482.
186. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Chrobrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:325-331.
187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**: 1131-1135.
188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:2519-2523.
189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:37-45.
190. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;**302**:1782-1789.
191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3748-3754.
192. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005-2016.
193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:2006-2016.

194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;**145**:117-124.
195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;**333**: 621-627.
196. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;**96**:1398-1402.
197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;**111**: 230-239.
198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**2**:CD005019.
199. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;**87**:771-775.
200. Mc Dermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2157-2162.
201. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;**1**:616-620.
202. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**: CD000123.
203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;**177**: 433-442.
204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;**46**:373-386.
205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;**35**:2902-2909.
206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skorić B, Reiner Ž. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107-1109.
207. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;**32**:286-293.
208. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967-976.
209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, verhagen HJ, Kan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;**361**:980-989.
210. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;**8**: 453-463.
211. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;**103**:387-392.
212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;**7**:404-410.
213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;**17**: 404-410.
214. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Vignano A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;**9**: 72-81.
215. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wynn C, Bäumer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;**12**:1127-1132.
216. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1105-1108.
217. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008;**121**:604-610.
218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**:1423-1429.
219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;**97**:89 C-95 C.
220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;**297**:177-186.
221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999-2012.
222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010;**51**: 494-496.
223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;**213**:598-603.
224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;**48**:363-369.