



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



Recomendações Europeias para a prevenção da doença cardiovascular na prática clínica (versão de 2012)

Quinto Grupo de Trabalho Conjunto da *European Society of Cardiology* e Outras Sociedades para a Prevenção da Doença Cardiovascular na Prática Clínica (constituído por representantes de nove sociedades e por peritos convidados)

Desenvolvidas com a contribuição especial da *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*[†]

Autores/Membros do Grupo de Trabalho: Joep Perk (Presidente) (Suécia)*, Guy De Backer¹ (Bélgica), Helmut Gohlke¹ (Alemanha), Ian Graham¹ (Irlanda), Zeljko Reiner² (Croácia), W.M. Monique Verschuren¹ (Países Baixos), Christian Albus³ (Alemanha), Pascale Benlian¹ (França), Gudrun Boysen⁴ (Dinamarca), Renata Cifkova⁵ (República Checa), Christi Deaton¹ (RU), Shah Ebrahim¹ (RU), Miles Fisher⁶ (RU), Giuseppe Germano¹ (Itália), Richard Hobbs^{1,7} (RU), Arno Hoes⁷ (Países Baixos), Sehnaz Karadeniz⁸ (Turquia), Alessandro Mezzani¹ (Itália), Eva Prescott¹ (Dinamarca), Lars Ryden¹ (Suécia), Martin Scherer⁷ (Alemanha), Mikko Syväne⁹ (Finlândia), Wilma J.M. Scholte Op Reimer¹ (Países Baixos), Christiaan Vrints¹ (Bélgica), David Wood¹ (RU), Jose Luis Zamorano¹ (Espanha), Faiez Zannad¹ (França).

Outros peritos que contribuíram para aspectos parcelares das recomendações: Marie Therese Cooney (Irlanda).

Comissão da ESC para as Recomendações Práticas (CRP): Jeroen Bax (Presidente) (Países Baixos), Helmut Baumgartner (Alemanha), Claudio Ceconi (Itália), Veronica Dean (França), Christi Deaton (RU), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (França), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Baixos), Paulus Kirchhof (Alemanha), Juhani Knuuti (Finlândia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (RU), Cyril Moulin (França), Bogdan A. Popescu (Roménia), Zeljko Reiner (Croácia), Udo Sechtem (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polónia), Adam Torbicki (Polónia), Alec Vahanian (França), Stephan Windecker (Suíça).

Revisores do Documento: Christian Funck-Brentano (Coordenador da Revisão da CRP) (França), Per Anton Sirnes (Coordenador da Revisão da CRP) (Noruega), Victor Aboyans (França), Eduardo Alegria Ezquerria (Espanha),

*Correspondência: Joep Perk, School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Sweden. Tel: +46 70 3445096, Fax: +46 491 782 643, Email: joep.perk@lnu.se

[†]Outras entidades da ESC que participaram no desenvolvimento deste documento:

Associações: *European Association of Echocardiography (EAE)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Grupos de Trabalho: *Acute Cardiac Care, e-Cardiology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart*

Conselhos: *Basic Cardiovascular Science, Cardiology Practice, Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiovascular Primary Care*

O conteúdo destas Recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)* 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 foram elaboradas após cuidadosa consideração da evidência disponível à data da sua redacção. 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.

A filiação dos autores e revisores encontra-se disponível no website da ESC www.escardio.org/guidelines.

© The *European Society of Cardiology* 2012. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: journals.permissions@oxfordjournals.org

0870-2551/\$ – see front matter. Edição portuguesa da obra em inglês: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. © da Edição Original, ESC 2012. © da Edição Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2013.

Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved. Todos os direitos reservados. Não poderá reproduzir-se a presente edição na totalidade ou em parte, armazenar-se sob qualquer sistema de recuperação ou transmitir-se por qualquer procedimento eletrónico ou mecânico, incluindo fotocópia, sem autorização escrita do titular do copyright.

Colin Baigent (RU), Carlos Brotons (Espanha), Gunilla Burell (Suécia), Antonio Ceriello (Espanha), Johan De Sutter (Bélgica), Jaap Deckers (Países Baixos), Stefano Del Prato (Itália), Hans-Christoph Diener (Alemanha), Donna Fitzsimons (RU), Zlatko Fras (Eslovénia), Rainer Hambrecht (Alemanha), Piotr Jankowski (Polónia), Ulrich Keil (Alemanha), Mike Kirby (RU), Mogens Lytken Larsen (Dinamarca), Giuseppe Mancina (Itália), Athanasios J. Manolis (Grécia), John McMurray (RU), Andrzej Pająk (Polónia), Alexander Parkhomenko (Ucrânia), Loukianos Rallidis (Grécia), Fausto Rigo (Itália), Evangelista Rocha (Portugal), Luis Miguel Ruilope (Espanha), Enno van der Velde (Países Baixos), Diego Vanuzzo (Itália), Margus Viigimaa (Estónia), Massimo Volpe (Itália), Olov Wiklund (Suécia), Christian Wolpert (Alemanha).

A filiação dos autores e revisores encontra-se disponível no website da ESC www.escardio.org/guidelines

Sociedades: ¹European Society of Cardiology (ESC); ²European Atherosclerosis Society (EAS); ³International Society of Behavioural Medicine (ISBM); ⁴European Stroke Organisation (ESO); ⁵European Society of Hypertension (ESH); ⁶European Association for the Study of Diabetes (EASD); ⁷European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); ⁸International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); ⁹European Heart Network (EHN).

Publicação online antes da impressão 3 de Maio 2012

Palavras-chave

Doença cardiovascular • Prevenção • Avaliação do risco • Gestão do risco • Tabagismo • Nutrição • Actividade física • Factores psicossociais

Índice

Abreviaturas e acrónimos.....	e4	3.7 Outras doenças associadas a risco aumentado de doença cardiovascular	e24
1. Em que consiste a prevenção da doença cardiovascular?.....	e4	3.7.1 Gripe	e24
1.1 Introdução	e4	3.7.2 Insuficiência renal crónica	e24
1.2 Desenvolvimento das recomendações	e5	3.7.3 Apneia obstrutiva do sono	e25
1.3 Métodos de avaliação	e6	3.7.4 Disfunção eréctil	e25
1.4 Métodos de avaliação combinados	e6	3.7.5 Doenças autoimunes	e25
2. Porque é necessária a prevenção da doença cardiovascular?	e7	3.7.5.1 Psoríase.....	e25
2.1 Âmbito do problema.....	e7	3.7.5.2 Artrite reumatoide	e25
2.2 Prevenção da doença cardiovascular: uma abordagem ao longo da vida	e8	3.7.5.3 Lupus eritematoso sistémico	e25
2.3 A prevenção da doença cardiovascular compensa ..	e8	3.7.6 Periodontite	e25
2.4 Espaço amplo para melhoria	e9	3.7.7 Doença vascular pós exposição a radiações	
3. Quem deve beneficiar da prevenção?	e10	3.7.8 Doença vascular pós transplantação.....	e25
3.1 Estratégias e avaliação do risco	e10	4. Como deve ser efectuada a prevenção da doença cardiovascular?	e26
3.1.1 Introdução.....	e11	4.1 Princípios para modificar o comportamento ...	e26
3.1.2 Estratégias	e11	4.1.1 Introdução: porque é que as pessoas sentem dificuldade em alterar o seu estilo de vida?	e26
3.1.3 Estimativa do risco	e12	4.1.2 Comunicação eficaz e estratégias cognitivo-comportamentais como medidas favoráveis a alterações no estilo de vida ...	e26
3.2 Genética.....	e18	4.1.3 Intervenções comportamentais multiformes	
3.3 Idade e sexo.....	e18	4.2 Tabagismo	e27
3.4 Factores de risco psicossociais.....	e19	4.2.1 Introdução.....	e27
3.4.1 Factores de risco	e19	4.2.2 Dosagem e tipo.....	e28
3.4.2 Agrupamento de factores de risco psicossociais e mecanismos biocomportamentais	e20	4.2.3 Tabagismo passivo	e28
3.4.3 Avaliação dos factores de risco psicossociais ..	e20	4.2.4 Mecanismos pelos quais o fumo de tabaco aumenta o risco	e28
3.5 Outros biomarcadores de risco.....	e21	4.2.5 Cessação tabágica	e28
3.5.1 Inflamatórios: proteína C reactiva de alta sensibilidade, fibrinogénio	e21	4.2.6 Ajuda farmacológica	e30
3.5.2 Trombóticos	e22	4.2.7 Outras intervenções para a cessação tabágica	e30
3.6 Métodos de imagem na prevenção da doença cardiovascular	e22	4.3 Nutrição.....	e31
3.6.1 Detecção precoce de doença cardiovascular em indivíduos assintomáticos por ressonância magnética.....	e23	4.3.1 Introdução.....	e31
3.6.2 Score de cálcio coronário.....	e23	4.3.2 Nutrientes.....	e31
3.6.3 Ecodoppler carotídeo.....	e23	4.3.2.1 Ácidos gordos	e31
3.6.4 Índice tornozelo-braço.....	e24	4.3.2.2 Minerais	e31
3.6.5 Fundoscopia	e24	4.3.2.3 Vitaminas	e32
		4.3.2.4 Fibras	e32
		4.3.3 Alimentos e grupos alimentares	e32
		4.3.4 Alimentos funcionais	e33
		4.3.5 Padrões dietéticos	e33

4.4	Actividade física	e34	4.9.11	Doentes com doença arterial periférica	e52
4.4.1	Introdução	e34	4.9.12	Prevenção de acidente vascular cerebral	e52
4.4.2	Fundamento biológico	e34	4.9.13	Doentes com doença renal	e52
4.4.3	Indivíduos saudáveis	e35	4.9.14	Doentes transplantados	e52
4.4.4	Doentes com doença cardiovascular conhecida	e36	4.9.15	Doentes com síndrome coronária aguda	e52
4.5	Abordagem dos factores psicossociais	e37	4.9.16	Fármacos	e52
4.5.1	Introdução	e37	4.9.17	Associações terapêuticas	e53
4.5.2	Intervenções específicas para reduzir a depressão, ansiedade e angústia	e37	4.9.18	Aferese de lipoproteínas de baixa densidade	e53
4.6	Peso corporal	e38	4.10	Antitrombóticos	e54
4.6.1	Introdução	e38	4.10.1	Terapêutica antiagregante em doentes sem doença cardiovascular	e54
4.6.2	Peso corporal e risco	e38	4.10.2	Terapêutica antiagregante em doentes com doença cardiovascular ou cerebrovascular conhecida	e54
4.6.3	Que índice de obesidade é o melhor preditor do risco cardiovascular?	e38	4.10.3	Terapêutica antitrombótica na fibrilhação auricular	e55
4.6.4	O paradoxo da obesidade na doença coronária comprovada	e39	4.11	Adesão	e55
4.6.5	Tratamento	e39	4.11.1	Porque é que os doentes não cumprem a terapêutica prescrita?	e55
4.7	Pressão arterial	e41	5.	Onde devem ser oferecidos os programas de prevenção?	e55
4.7.1	Introdução	e41	5.1	Prevenção da doença cardiovascular nos cuidados primários: papel da enfermagem	e57
4.7.2	Definição e classificação da hipertensão	e41	5.1.1	Os programas de prevenção coordenados pela enfermagem são eficazes em vários sistemas de saúde	e57
4.7.3	Avaliação diagnóstica	e41	5.1.2	É necessário um contacto continuado para as alterações no estilo de vida	e57
4.7.4	Medição da pressão arterial	e41	5.2	A prevenção da doença cardiovascular na medicina geral	e58
4.7.5	Medição da pressão arterial no consultório ou clínica	e41	5.2.1	Identificar indivíduos em risco	e58
4.7.6	Monitorização da pressão arterial no ambulatório e em casa	e42	5.2.2	A utilização do score do risco na prática clínica	e58
4.7.7	Estratificação do risco na hipertensão	e42	5.2.3	Barreiras à implementação da avaliação do risco por rotina	e59
4.7.8	Quem tratar, e quando iniciar tratamento antihipertensor	e43	5.2.4	Métodos para aumentar o conhecimento e a implementação do score de risco	e59
4.7.9	Como tratar	e44	5.2.5	Melhor controlo do factor de risco	e59
4.7.9.1	Estilo de vida	e44	5.3	Prevenção da doença cardiovascular nos cuidados primários: papel do cardiologista	e59
4.7.9.2	Fármacos antihipertensores	e44	5.3.1	O cardiologista na medicina geral: o papel de consultor	e60
4.7.9.3	Tratamento combinado	e45	5.3.2	Implementar a medicina baseada na evidência	e60
4.7.9.4	Objectivos da pressão arterial	e45	5.3.3	Melhorar os cuidados de saúde utilizando registos electrónicos	e60
4.7.9.5	Hipertensão em condições especiais	e45	5.4	Programas de autoajuda baseados nos cuidados primários	e60
4.7.9.6	Duração do tratamento	e45	5.5	Programas baseados nos hospitais: serviços hospitalares	e61
4.7.9.7	Fármacos hipolipemiantes	e46	5.5.1	Recomendações na alta hospitalar baseadas na evidência necessárias para uma terapêutica otimizada	e61
4.7.9.8	Terapêutica antiagregante plaquetária	e46	5.5.2	Os programas sistemáticos de melhoria da qualidade são essenciais	e61
4.8	Alvos terapêuticos em doentes com diabetes tipo 2	e46	5.6	Programas baseados nos hospitais: centros de prevenção especializados	e62
4.8.1	Introdução	e47	5.6.1	Os centros de reabilitação cardíaca ajudam a melhorar os estilos de vida	e62
4.8.2	Evidência das recomendações actuais sobre prevenção da doença cardiovascular na diabetes	e47	5.6.2	A reabilitação cardíaca é custo-efectiva	e62
4.8.3	Controlo da glicemia	e47	5.6.3	Desafios na reabilitação cardíaca: sexo feminino e comorbilidades	e62
4.8.4	Valores alvo para a glicemia	e47	5.6.4	As sessões repetidas aumentam a adesão	e63
4.8.5	Meta-análises e revisões sistemáticas	e47	5.7	Programas de organizações não-governamentais	e63
4.8.6	Pressão arterial	e47	5.8	Ação ao nível político europeu	e63
4.8.7	Dislipidemia	e48	Referências bibliográficas	e64	
4.8.8	Terapêutica antitrombótica	e48			
4.8.9	Microalbuminúria e intervenção multifactorial	e48			
4.9	Lípidos	e49			
4.9.1	Introdução	e49			
4.9.2	Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade	e50			
4.9.3	Apolipoproteína B	e50			
4.9.4	Triglicéridos	e50			
4.9.5	Colesterol das lipoproteínas de alta densidade	e50			
4.9.6	Lipoproteína(a)	e50			
4.9.7	Razão apolipoproteína B/apolipoproteína AI	e50			
4.9.8	Variáveis lipoproteicas calculadas	e50			
4.9.9	Exclusão de dislipidemias secundárias	e51			
4.9.10	Quem deve ser tratado e quais são os objectivos?	e51			

Abreviaturas e acrónimos

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	MET	equivalente metabólico
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation	MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation	NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
AHA	American Heart Association	NSTEMI	enfarte do miocárdio sem elevação de ST
AOS	apneia obstrutiva do sono	OR	Odds ratio
apoA1	apolipoproteína A1	OMS	Organização Mundial de Saúde
apoB	apolipoproteína B	ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
AVAls	anos de vida ajustados por incapacidade	PAD	pressão arterial diastólica
AVC	acidente vascular cerebral	PAS	pressão arterial sistólica
CABG	coronary artery bypass graft surgery (cirurgia de bypass das artérias coronárias)	PCR	proteína C reactiva
CARDs	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	PCRas	proteína C reactiva de alta sensibilidade
CCNAP	Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions	PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
CHARISMA	Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance	QOF	Quality and Outcomes Framework
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial	RR'	risco relativo
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project
DAP	doença arterial periférica	SEARCH	Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and
DC	doença coronária	SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	STEMI	enfarte do miocárdio com elevação de ST
DCV	doença cardiovascular	SU.FOL.OM3	Supplementation with FOLate, vitamin B6 and B12 and/or OMega-3 fatty acids
DE	disfunção eréctil	Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe
ECA	ensaio controlado e aleatorizado	TFG	taxa de filtração glomerular
EHN	European Heart Network	TFGc	taxa de filtração glomerular calculada
EIM	espessura íntima-média	TNT	Treating to New Targets
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	TSN	terapêutica de substituição nicotínica
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI	VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
GTC	Grupo de Trabalho Conjunto	VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	VITATOPS	VITAMins TO Prevent Stroke
HbA _{1c}	hemoglobina glicosilada	VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade
HDL	lipoproteína de alta densidade	VOP	velocidade da onda de pulso
HF-ACTION	Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing		
HOT	Hypertension Optimal Treatment Study		
HPS	Heart Protection Study		
HR	Hazard ratio		
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial		
ICP	intervenção coronária percutânea		
ICD	International Classification of Diseases		
INVEST	International Verapamil SR/Trandolapril		
IRC	insuficiência renal crónica		
ITB	índice tornozelo-braço		
LDL	lipoproteína de baixa densidade		
Lp(a)	lipoproteína(a)		
LpPLA2	fosfolipase A2 associada a lipoproteínas		
HVE	hipertrofia ventricular esquerda		
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke		
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease		

I. Em que consiste a prevenção da doença cardiovascular?

I.1 Introdução

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica é uma doença crónica que se desenvolve insidiosamente ao longo da vida e geralmente progride até um estado avançado na altura em que ocorrem os sintomas. Continua a ser a principal causa de morte prematura na Europa, embora a mortalidade devida a DCV tenha diminuído consideravelmente nas décadas mais recentes em vários países Europeus. Estima-se que mais de 80% da mortalidade global atribuída a DCV ocorra agora nos países em vias de desenvolvimento.

A DCV provoca incapacidade em massa: dentro das próximas décadas, espera-se que a estimativa de anos de vida ajustados por incapacidade (AVAls) aumente de uma perda de 85 milhões de AVAls em 1990 para uma perda global ~150 milhões AVAls em 2020, permanecendo assim como a principal causa física de perda de produtividade.¹

A DCV está fortemente relacionada com o estilo de vida, especialmente com o consumo de tabaco, hábitos dietéticos pouco saudáveis, inatividade física e stress psico-social.² A Organização Mundial de Saúde (OMS) referiu que mais de três quartos da mortalidade global

devida a DCV podem ser prevenidos por alterações adequadas no estilo de vida. A prevenção da DCV, que se mantém como grande desafio tanto para a população em geral, como para os políticos e prestadores de cuidados de saúde, é definida como um conjunto de acções, a nível público e individual, que tem como objectivo a erradicação, eliminação ou minimização do impacto das DCVs e das suas respectivas incapacidades. As bases da prevenção têm as suas raízes na epidemiologia cardiovascular e na medicina baseada na evidência.³

O objetivo das recomendações de 2012 elaboradas pelo Quinto Grupo de Trabalho Conjunto (GTC) das Sociedades Europeias para a Prevenção da Doença Cardiovascular na Prática Clínica é proporcionar uma actualização do conhecimento em cardiologia preventiva para médicos e outros profissionais de saúde. O documento é diferente das recomendações de 2007 em vários aspectos: existe um maior foco nos novos conhecimentos científicos. O uso de sistemas de classificação [European Society of Cardiology (ESC) e Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)] permite a adaptação de mais recomendações baseadas na evidência às necessidades da prática clínica.

O leitor encontrará respostas para as perguntas chave sobre prevenção da DCV em cinco secções: em que consiste a prevenção da DCV, porque é necessária, quem deve beneficiar, como pode a prevenção da DCV ser aplicada, e quando é o momento certo para agir, e finalmente em que locais devem ser disponibilizados os programas de prevenção.

Uma pesquisa na literatura de recomendações clínicas tendo como objectivo a avaliação do risco cardiovascular na prática clínica identificou mais de 1900 publicações.⁴ Quando estas foram avaliadas utilizando o instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)*, apenas sete alcançaram o nível de «rigor considerável». Demasiadas orientações e muito pouco impacto? A diferença entre o conhecimento do estado-da-arte e a sua implementação na prática clínica mantém-se grande, como se demonstrou em inquéritos recentes como o *EUROASPIRE III*.⁵ Os médicos de família podem estar a ser inundados por recomendações na vasta área da medicina geral e familiar. Encontrar tempo para ler e implementar as várias recomendações pode ser uma tarefa pesada num centro de saúde com muito trabalho ou num hospital distrital.

O Grupo de Trabalho responsável pelas recomendações de 2012 decidiu limitar o tamanho ao nível do sumário executivo das publicações anteriores do GTC. Todo o material de referência relevante encontra-se disponível na página dedicada às Recomendações para a Prevenção da DCV do website da ESC (www.escardio.org/guidelines). Será disponibilizado um resumo de uma página de todas as recomendações fortes de acordo com o sistema GRADE, de modo a estimular a sua implementação; será também disponibilizada uma versão de bolso para utilização clínica no dia-a-dia.

1.2 Desenvolvimento das recomendações

As primeiras recomendações conjuntas (1994) reflectiam a necessidade de um documento de consenso entre a ESC, a *European Atherosclerosis Society* e a *European Society of Hypertension*, advogando o princípio da avaliação do risco global para a prevenção primária. Foi publicada uma revisão em 1998 pelo segundo GTC, envolvendo estas três sociedades e também a *European Society of General Practice/Family Medicine*, a *European Heart Network (EHN)* e a *International Society of Behavioural Medicine*.

Concluindo que devia ser requerido um campo ainda mais vasto de especialistas, o terceiro GTC incluiu oito sociedades: juntaram-se a *European Association for the Study of Diabetes* e a *International Diabetes Federation Europe*. O terceiro GTC alargou as orientações da doença coronária (DC) para a DCV e introduziu o conceito de avaliação do risco global da DCV utilizando a base de dados do *Systematic Coronary Risk Evaluation Project (SCORE)*.

Foram criadas tabelas de risco especiais baseadas no SCORE, tanto para países de baixo risco como de alto risco, que tiveram uma larga aceitação por toda a Europa. O conceito de prevenção primária e secundária foi substituído pelo reconhecimento da aterosclerose ser um processo contínuo. Foram propostas prioridades a quatro níveis: doentes com doença conhecida, indivíduos assintomáticos com risco elevado de mortalidade por DCV, familiares em primeiro grau de doentes com DCV prematura, e outros indivíduos que se encontram na prática clínica de rotina.

Na actualização de 2007, o quarto GTC reflectiu o consenso de nove entidades científicas, tendo-se juntado ao grupo a *European Stroke Initiative*. Na ESC, a *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* contribuiu com cientistas nos domínios da epidemiologia, prevenção e reabilitação. Como novidade, houve um aumento de dados no que diz respeito à medicina geral e familiar e à enfermagem cardiovascular, sendo elementos chave na implementação da prevenção. Foi dada maior importância aos conselhos sobre mudanças de estilo de vida e foi revista a abordagem do risco de DCV nos jovens, utilizando uma tabela de risco relativo baseada no SCORE.

A presente actualização efectuada pelo quinto GTC reflecte o consenso sobre os aspectos mais amplos da prevenção da DCV, do ponto de vista das nove organizações participantes. Para orientações mais detalhadas, é feita referência às recomendações específicas das sociedades participantes, que estão em total concordância com esta publicação.

As sociedades co-participantes na Comissão de Implementação Conjunta, que têm como objectivo estimular a disseminação das recomendações, a aceitação a níveis nacionais, e a formação de alianças nacionais de modo a tranpor as recomendações para a prática clínica. Um dos esforços desta Comissão foi o programa *Call for Action*.⁶

A implementação foi bem aceite ao nível político da União Europeia (EU) após o lançamento da Carta Europeia para a Saúde do Coração no Parlamento Europeu em Junho de 2007.⁶ Esta declaração de saúde pública foi aprovada pela maioria dos estados membros da EU, definindo as características das pessoas com tendência a permanecer saudáveis como:

- Sem consumo de tabaco.
- Actividade física adequada: pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana.
- Hábitos alimentares saudáveis.
- Sem excesso de peso.
- Pressão arterial inferior a 140/90 mmHg.
- Níveis de colesterol séricos inferiores a 5 mmol/L (190 mg/dL).
- Metabolismo da glicose normal.
- Capacidade de evitar o stress excessivo.

1.3 Métodos de avaliação

As recomendações de boa qualidade são o mais importante mecanismo para melhorar a prestação de cuidados de saúde e o prognóstico dos doentes.⁷ As recomendações baseadas em evidência

Quadro 1 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.	
Classe IIa	Níveis de evidência/opiniões a favor da utilidade/eficácia.	Deve ser considerado
Classe IIb	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 pode ser prejudicial em certas situações.	Não é recomendado

Quadro 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.

credível têm maior probabilidade de ser implementadas na prática clínica.⁸ As presentes recomendações seguem os critérios de qualidade para o desenvolvimento de recomendações, que podem ser encontrados em www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules.

Em resumo, os peritos das nove organizações efectuaram uma revisão extensa e uma avaliação crítica dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, incluindo a avaliação de risco-benefício. O nível de evidência e a força de recomendação de cada opção terapêutica em particular foram ponderados e classificados de acordo com as recomendações da ESC (Quadros 1 e 2).

As declarações do painel de redactores sobre conflitos de interesse estão disponíveis no website da ESC. As alterações de conflitos de interesse que surgiram durante o período de redacção foram notificadas.

A preparação e publicação do relatório do quinto GTC foram financeiramente suportadas pela ESC sem qualquer envolvimento da indústria farmacêutica. Após conclusão do documento pelos peritos do quinto GTC, este foi submetido a uma extensa revisão externa. De seguida, e após aceitação pela Comissão da ESC para as Recomendações Práticas e pelas organizações cooperantes no quinto GTC, o documento foi publicado.

1.4 Métodos de avaliação combinados

Uma novidade importante na qualidade da revisão das evidências e na elaboração das recomendações é a utilização tanto do método de avaliação recomendado pela ESC como do sistema de classificação GRADE.⁹ Contrastando com as recomendações de 2007, o GTC escolheu guiar-se pelos dois sistemas de modo que os leitores habituados ao primeiro método e aqueles que preferem o GRADE encontrem uma adaptação individual mas que providencie uma guia congruente sob a forma dos quadros de recomendações combinadas.

O GTC introduziu o GRADE por utilizar um processo transparente e rigoroso para avaliar a qualidade da evidência, analisando se as pesquisas futuras alterarão ou não a confiança na estimativa dos efeitos da intervenção ou da validade diagnóstica.¹⁰ Os indicadores específicos de qualidade são: limitações do estudo; inconsistência dos achados; evidência indirecta; imprecisão; e viés de publicação (Quadro 3). Estes são aplicados a cada resultado de

Quadro 3 Qualidade da evidência utilizada no GRADE⁹

Limitações do estudo	Não ocultação da distribuição; avaliação dos efeitos não oculta; muitos abandonos no seguimento; sem análise por intenção de tratar.
Achados inconsistentes	Variabilidade devido a diferenças nos doentes estudados, na intervenção ou nos efeitos avaliados.
Evidência indirecta	As comparações frente a frente são directas; a intervenção A vs. controlo e a B vs. controlo é indirecta na avaliação A vs. B.
Imprecisão	Pequeno número de doentes que resulta em grandes intervalos de confiança.
Viés da publicação	Tipicamente os ensaios que não demonstram efeitos da intervenção não são publicados ou são publicados em revistas locais não indexadas.

importância crítica para a tomada de decisões no juízo do grupo das recomendações (p. ex. a redução de eventos clínicos é geralmente crítica; as alterações nos valores bioquímicos geralmente não são críticos). São então elaborados juízos, tendo em conta estes indicadores, avaliando a qualidade de evidência desde elevada (i.e. pouco provável que as investigações futuras alterem a confiança no efeito estimado) a moderada, reduzida e muito reduzida (i.e. qualquer estimativa acerca do efeito é muito incerta). Este juízo é feito sobre a qualidade da evidência de resultados críticos e não sobre aqueles que não são críticos para a tomada de decisões.

O valor desta nova abordagem reside no facto de que qualquer revisão sistemática ou evidência baseada num ensaio clínico controlado e aleatorizado (ECA) com viés inconsistente, ou impreciso pode passar de uma evidência de elevada qualidade para moderada ou reduzida. Do mesmo modo, os dados observacionais de estudos de coorte ou caso-controlo podem passar de uma evidência moderada ou reduzida (como é típico na antiga abordagem dos níveis de evidência) para elevada, se o viés for pouco provável, e se os achados forem consistentes e precisos. Isto é muito útil ao avaliar evidências para a prevenção da DCV, porque os ECAs sobre comportamentos saudáveis são difíceis de conduzir e podem ser enganadores.

O GRADE também distingue a qualidade da evidência e a força da recomendação.⁹ Uma evidência forte não leva automaticamente a uma recomendação forte. As recomendações são baseadas na qualidade da evidência, no grau de incerteza entre os benefícios e danos da intervenção, incerteza acerca dos valores e preferências dos doentes, e incerteza se a intervenção constitui uma utilização criteriosa dos recursos. Em vez de existir um grupo de classes de recomendações (p.ex. Classe I- Classe III), o GRADE apenas utiliza duas categorias – forte ou fraca (i.e. discricionária, condicional). Uma recomendação forte implica: a maioria dos doentes informados escolheria a intervenção recomendada (e pediria esclarecimento, se não lhe for dado); os médicos assegurariam que a maioria dos doentes recebia essa intervenção; e a recomendação seria adoptada como directriz em sistemas de saúde organizados. Pelo contrário, para uma recomendação fraca, alguns doentes quereriam a intervenção mas muitos não; os médicos ajudariam os doentes a fazer escolhas dependentes dos seus valores e preferências; os decisores políticos requereriam debates entre vários grupos interessados para decidir o papel da intervenção.

A abordagem GRADE pode ser, da mesma maneira, aplicada a estratégias diagnósticas, com algumas pequenas alterações nos critérios de qualidade utilizados,⁹ e também pode ser utilizada em conjunto com avaliações sobre a utilização de recursos e relação de custo-efectividade¹⁰ No entanto, como os recursos são valorizados de maneira diferente na Europa, não é exequível nestas recomendações fazer julgamentos acerca do nível apropriado de utilização de recursos para as intervenções e estratégias diagnósticas aqui consideradas.

2. Porque é necessária a prevenção da doença cardiovascular?

Mensagens chave

- A DCV aterosclerótica, especialmente a DC, mantém-se como principal causa de morte prematura em todo o mundo.

- A DCV afecta tanto homens como mulheres; entre todas as mortes que ocorrem antes dos 75 anos de idade na Europa, 42% são devidas a DCV nas mulheres e 38% nos homens.
- A mortalidade por DCV está a mudar, com uma diminuição das taxas padronizadas para a idade na maioria dos países Europeus, que se mantêm elevadas na Europa de Leste.
- A prevenção funciona: mais de 50% da redução observada na mortalidade por DC está associada a alterações nos factores de risco, e 40% a uma melhoria dos tratamentos.
- O esforço de prevenção deve ser feito ao longo de toda a vida, desde o nascimento (ou mesmo antes) até à velhice.
- As estratégias de prevenção populacional e de alto risco devem ser complementares; uma abordagem limitada aos indivíduos de alto risco será menos eficaz; ainda são necessários programas educativos para a população em geral.
- Apesar das falhas no nosso conhecimento, existe uma ampla evidência a justificar esforços preventivos intensivos a nível individual e de saúde pública.
- Existe um amplo espaço para melhorar no controlo dos factores de risco, mesmo em indivíduos com risco muito elevado.

2.1 Âmbito do problema

«A doença coronária (DC) é agora a principal causa de morte em todo o mundo; está a aumentar e tornou-se uma verdadeira pandemia que não respeita fronteiras». Esta declaração feita em 2009 no *website* da OMS¹¹ não difere em muito do aviso lançado em 1969 pelo seu Conselho Executivo: «A maior epidemia da humanidade: a DC atingiu enormes proporções atingindo cada vez mais indivíduos mais jovens. Nos anos vindouros resultará na maior epidemia que a humanidade já conheceu se não formos capazes de inverter a tendência, concentrando a pesquisa nas suas causas e prevenção.»¹² A segunda DCV *major* – o acidente vascular cerebral (AVC) – constitui outra causa importante de morte e incapacidade. Por estas razões, as recomendações do quinto GTC referem-se à carga total da DCV aterosclerótica.

A escolha da carga global da DCV aterosclerótica pode dar a impressão de que nada mudou nos últimos 40 anos, mas isto não é verdade. Pelo contrário, a epidemia foi e ainda é extremamente dinâmica e é influenciada tanto pelas alterações nos factores de risco cardiovasculares como pelo aumento de oportunidades para intervenções dirigidas para a prevenção e tratamento da DCV. Tudo isto resulta em altos e baixos na morbidade e mortalidade cardiovascular em períodos de tempo relativamente curtos com ampla variabilidade por todo o mundo, incluindo os países em vias de desenvolvimento, onde ocorre nos dias de hoje a maior proporção de todos os eventos. A dinâmica da epidemia tem um padrão, magnitude e *timing* muito variáveis, em diferentes partes do mundo.¹³ Na Europa, o peso mantém-se elevado: a DCV continua a ser uma das causas principais de morte prematura e perda de AVAs – um cálculo composto por morte prematura e sobrevivência com a doença. Não está amplamente esclarecido que a DCV seja a principal causa de morte prematura nas mulheres: a DCV foi responsável por 42% de todas as mortes abaixo dos 75 anos de idade em mulheres Europeias e por 38% de todas as mortes abaixo dos 75 anos em homens.¹⁴ Contudo, foi observada uma diminuição na mortalidade por DC e DCV ajustada à idade em muitos países Europeus entre os anos 70 e 90, sendo a diminuição mais precoce e mais acentuada nos países mais prósperos, ilustrando o potencial para a prevenção das mortes prematuras e para o prolongamento da esperança de

vida saudável. Em vários países do leste da Europa, no entanto, a mortalidade por DCV e DC mantém-se elevada.¹⁵

Os decisores precisam de saber se os principais elementos que contribuem para a morbilidade e mortalidade tais como a DCV estão a subir ou a descer. É continuamente necessária uma descrição válida e actualizada da epidemia por região, período de tempo e características pessoais, de modo a guiar e apoiar as políticas de saúde.

Neste momento não existe nenhuma fonte padronizada de dados sobre morbilidade por DCV a nível Europeu. Os resultados do projecto *Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease (MONICA)* indicaram uma tendência heterogénea na incidência da DC na Europa nos anos 80 e 90.¹⁶ Este padrão pode ter mudado, e os resultados de relatórios recentes sugerem que a mortalidade e morbilidade associadas à DC podem estar a estabilizar, especialmente nos adultos jovens.^{17,18} Também se deve ter em conta que devido ao envelhecimento da população e à diminuição da mortalidade por eventos coronários agudos, o número total de indivíduos que vivem com DC aumenta. A maioria destes doentes desenvolve a doença numa idade avançada, levando a uma compressão da morbilidade nos mais idosos da comunidade e a uma esperança de vida prolongada em bom estado de saúde. A base de dados *Global Health Observatory* da OMS (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) possui dados sobre as actuais taxas de mortalidade por DCV em todo o mundo.

2.2 Prevenção da doença cardiovascular: uma abordagem ao longo da vida

A prevenção da DCV idealmente é iniciada durante a gravidez e dura até ao fim da vida. Na prática habitual, os esforços preventivos encontram-se tipicamente concentrados em homens ou mulheres de meia-idade ou mais velhos com DCV conhecida (i.e. prevenção secundária) ou naqueles com alto risco de desenvolver um primeiro evento cardiovascular [p. ex. homens e mulheres com factores combinados de tabagismo, pressão arterial (PA) elevada, diabetes ou dislipidemia (i.e. prevenção primária)]; a prevenção da DCV nos jovens, nos muito idosos, ou naqueles com risco moderado ou ligeiro é ainda limitada, mas pode originar benefícios substanciais. A prevenção é categorizada tipicamente como primária ou secundária, embora na DCV a distinção entre as duas seja arbitrária, tendo em conta o processo de aterosclerose subjacente que se desenvolve gradualmente. Desde a indicação de Geoffrey Rose há várias décadas, são consideradas duas abordagens para a prevenção da DCV: a estratégia populacional e a estratégia de alto risco.¹⁹

A estratégia populacional tem como objectivo reduzir a incidência de DCV ao nível da população através de mudanças no estilo de vida e ambientais, tendo em vista toda a população. Esta estratégia é alcançada principalmente pelo estabelecimento de directrizes *ad-hoc* e intervenções na comunidade. Entre os exemplos incluem-se as medidas para proibição de fumar e a redução do conteúdo do sal na comida. A vantagem é que pode trazer grandes benefícios para a população, embora possa oferecer pouco a nível individual. O impacto desta abordagem no número total de eventos cardiovasculares na população pode ser grande, porque é centrada em todos os indivíduos e a maioria dos eventos ocorre num grande grupo de pessoas com risco moderado.

Na abordagem de alto risco, as medidas preventivas têm como objectivo a redução dos níveis dos factores de risco daqueles que têm o risco mais elevado quer dos indivíduos sem DCV no limite superior da distribuição de risco cardiovascular global quer daqueles com DCV

conhecida. Embora os indivíduos alvo desta estratégia tenham uma maior probabilidade de beneficiarem das intervenções preventivas, o impacto a nível populacional é limitado, porque são poucas as pessoas com risco tão elevado. Durante longos anos considerou-se a estratégia populacional mais custo-efectiva do que a abordagem de alto risco, mas desde a introdução de medicamentos hipolipemiantes muito eficazes, a melhoria dos programas de cessação tabágica e a diminuição do preço dos medicamentos anti-hipertensores, a efectividade da abordagem de alto risco tem aumentado.²⁰ É consensual que se obtém o máximo efeito preventivo quando as duas estratégias são combinadas.

É importante realçar que a evidência de que o risco cardiovascular começa a desenvolver-se numa idade (muito) jovem se tem acumulado ao longo das últimas décadas. Até a exposição a factores de risco antes do nascimento pode influenciar o risco de DCV ao longo da vida,²¹ como foi ilustrado em estudos dos descendentes de mulheres grávidas durante a fome Holandesa na Segunda Guerra Mundial.²² Embora as crianças tenham um risco absoluto muito baixo de desenvolver DCV, aquelas com um risco relativamente alto comparativamente às restantes mantêm-se com um risco aumentado de terem um evento cardiovascular mais tarde durante a vida devido ao *tracking* dos factores de risco (i.e. os indivíduos no limite superior da distribuição para um factor de risco no início da vida tendem a manter-se na porção superior da distribuição).²³ Assim é crucial um estilo de vida saudável para os jovens, embora existam razões éticas e de outros tipos que impeçam obter de níveis fortes de evidência baseados em ensaios clínicos aleatorizados testando os benefícios, em termos de redução da incidência de DCV, por exemplo, de programas escolares sobre educação para a saúde ou acções de cessação tabágica. Também a atenção limitada dada à prevenção da DCV nos idosos provou ser injustificada. Os estudos demonstraram que as medidas preventivas (i.e. diminuição da PA e cessação tabágica) são benéficas mesmo em idades avançadas.^{24,25} Estes factos servem para exemplificar que a prevenção da DCV deve ser um esforço desenvolvido ao longo da vida, embora os efeitos benéficos em termos de, por exemplo, uma menor incidência de eventos cardiovasculares fatais ou não-fatais ou melhoria na qualidade de vida, devam sempre ser contrapostos pelo dano potencial que as medidas específicas possam causar (incluindo efeitos secundários dos medicamentos e efeitos psicológicos de rotular indivíduos saudáveis de «doentes») e pelos custos com eles relacionados.

2.3 A prevenção da doença cardiovascular compensa

De modo a interpretar a dinâmica da epidemia de DCV, é importante diferenciar o efeito de uma redução da letalidade e as alterações relacionadas com a prevenção de eventos clínicos. Alguns autores acreditam na maior utilização de tratamentos médicos baseados na evidência, como a trombólise, a aspirina, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), as intervenções coronárias percutâneas (ICP), e a cirurgia de *bypass* das artérias coronárias (CABG)^{26,27} enquanto outros acreditam na melhoria do controlo dos principais factores de risco como o tabagismo, a hipertensão e a dislipidemia.²⁸

O projecto MONICA, efectuado durante os anos 80 e 90, mostrou que apenas parte da variação no tempo das tendências das taxas de eventos coronários podia ser prevista pelas tendências nos factores de risco.¹⁶ A relação entre as alterações nos *scores* de factores de risco e as alterações nas taxas de eventos foi substancial,

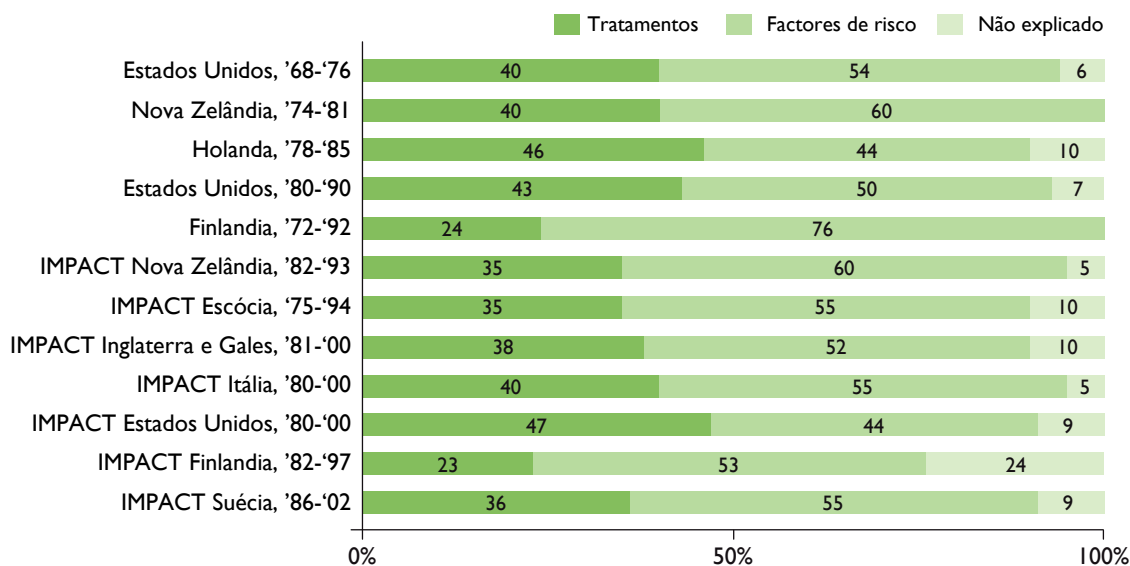


Figura 1 Percentagem da diminuição de mortes por doença coronária atribuída aos tratamentos e a alterações nos factores de risco em diferentes populações (adaptado de Di Chiara et al.³¹)

e as alterações nos factores de risco explicaram quase metade das variações nas taxas de eventos nos homens, mas menos nas mulheres.

Para além do mais, verificou-se uma associação significativa entre a alteração do tratamento e a letalidade. Concluiu-se assim que tanto a prevenção primária como o tratamento dos eventos cardiovasculares influenciam a mortalidade.

Em muitos centros MONICA houve mudanças substanciais, para cima ou para baixo, nos eventos de DCV dentro de períodos temporais tão pequenos como 10 anos. A única explicação razoável é a de que tanto as alterações ambientais, especialmente relacionadas com o estilo de vida, como a melhoria do controlo são importantes.

Outra maneira de compreender as alterações na mortalidade por DCV e nas taxas de incidência é aplicando modelos como o modelo de mortalidade IMPACT.²⁹ Baseando-se na informação sobre alterações nos factores de risco coronários e sobre tratamento, obtida a partir de resultados de ECAs relacionados com a efectividade de diferentes modalidades terapêuticas, ele estima a influência esperada na mortalidade por DC, por idade e sexo. Este modelo foi aplicado em diferentes países; os resultados destes estudos são consistentes e semelhantes aos observados noutros estudos com o mesmo objectivo, como se encontra resumido na Figura 1. As reduções benéficas nos principais factores de risco – particularmente no tabagismo, PA e colesterol – foram responsáveis por mais de metade da diminuição das mortes por DC, embora fossem contrabalançadas por um aumento da prevalência de obesidade e da diabetes tipo 2; ~40% da diminuição nas taxas de mortalidade por DC é atribuída a melhores tratamentos pardoenfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e outras doenças cardíacas. Os resultados dos ensaios clínicos e experiências também demonstraram que a diminuição da mortalidade por DC pode acontecer rapidamente após alterações individuais ou a nível populacional na dieta ou hábitos tabágicos.³⁰

O potencial de prevenção baseado em estilos de vida saudáveis, abordagem apropriada dos factores de risco clássicos, e o

uso selectivo de medicamentos cardioprotectores é óbvio. Os argumentos humanos e económicos a favor da prevenção da DCV foram estimados recentemente pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*³² como extraordinariamente positivos e muitas Comissões de outros países têm opiniões sobreponíveis.³³ De acordo com o relatório do NICE, a implementação da abordagem populacional pode trazer muitos benefícios e poupanças:

- Estreita o fosso entre as desigualdades a nível da saúde.
- Poupa os custos do número de eventos de DCV evitados.
- Previne outras doenças como o cancro, doenças pulmonares e diabetes tipo 2.
- Poupa nos gastos associados à DCV, como a medicação, consultas de cuidados primários e consultas externas.
- Poupa na economia mais ampla como resultado de uma diminuição da perda de produtividade devido a doença na população activa, diminuição de pagamento de subsídios, e diminuição de gastos com reformas antecipadas devido a doença.
- Melhora a qualidade e aumenta os anos de vida.

2.4 Espaço amplo para melhoria

Dentro do âmbito do programa compreensivo da ESC para a prevenção da DCV, são desenvolvidos inquéritos para documentar se as recomendações estão a ser bem implementadas na prática clínica. Estes inquéritos têm o nome de EUROASPIRE; os resultados do braço hospitalar do EUROASPIRE III³³ (2006-2007) em 8966 doentes com DC conhecida de 22 países Europeus mostraram que grande parte dos doentes não conseguiu os estilos de vida, níveis de factores de risco e objectivos terapêuticos propostos em 2003 pela terceira GTC. As proporções de doentes que tinham atingido os objectivos das diferentes recomendações e de controlo dos factores de risco apresentam-se no Quadro 4; idealmente, 100% dos doentes deveriam atingir os objectivos, mas na prática menos de metade consegue alcançá-los.

Quadro 4 Recomendações vs. resultados em doentes com doença coronária conhecida segundo o EUROASPIRE III

Recomendações	Proporção alcançada
Cessaçãotabágica entre fumadores	48
Actividade física regular	34
IMC < 25 kg/m ²	18
Perímetro da cintura < 94 cm (homens) < 80 cm (mulheres)	25 12
Pressão arterial < 140/90 mmHg	50
Colesterol total < 4,5 mmol/L (175 mg/dL)	49
Colesterol LDL < 2,5 mmol/L (100 mg/dL)	55
Entre doentes com diabetes tipo 2: Glicemia em jejum < 7,0 mmol/L (125 mg/dL) HbA _{1c} < 6,5%	57 35

HbA_{1c}= hemoglobina glicosilada; IMC= índice de massa corporal; LDL= lipoproteína de baixa densidade.

Para além do mais, as diferenças entre o EUROASPIRE I (1996) e o EUROASPIRE III revelam que a proporção de fumadores não se alterou e o controlo da PA não melhorou apesar do aumento da utilização de medicamentos anti-hipertensores, enquanto o número de doentes com obesidade (central) continua a aumentar. Por outro lado, o controlo lipídico melhorou significativamente.⁵ No EUROASPIRE III, os indivíduos assintomáticos de alto risco foram incluídos no braço da prevenção primária; a adesão aos estilos de vida recomendados e as proporções que atingiram o objectivo para a pressão arterial, lípidos e glicemia são ainda piores.³⁴

Estes resultados apontam para a criação de programas multidisciplinares compreensivos que envolvam os doentes e as suas famílias. A eficácia e segurança destes programas foram demonstradas pelo projecto EUROACTION – um projecto de demonstração da ESC que revelou que as alterações recomendadas para o estilo de vida e os valores alvo dos factores de risco cardiovasculares podem ser alcançados e mantidos na prática clínica diária, tanto em cuidados primários como secundários.³⁵

Lacunas na evidência

- A nossa compreensão sobre as razões para as alterações no comportamento tanto de uma população como de um indivíduo continua incompleta.
- Os mecanismos pelos quais essas alterações de comportamento se traduzem em alterações nos padrões de doença também são incompletamente compreendidos.
- Examinar e estudar as medidas preventivas mais eficazes é, deste modo, um desafio.
- É necessária mais investigação sobre a prevenção da DCV, começando cedo durante a vida ou mesmo durante o desenvolvimento fetal.
- Desconhece-se se a DCV é apenas adiada pelos esforços preventivos ou se pode ser completamente evitada.
- Existe uma necessidade constante de uma descrição válida e precisa da mortalidade e morbilidade por DCV a nível mundial.

3. Quem deve beneficiar da prevenção?

3.1 Estratégias e avaliação do risco

Mensagens chave *

*As tabelas SCORE detalhadas com os valores de colesterol HDL integrados podem ser encontradas em <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cvd-prevention.aspx> na secção de materiais.

- Em indivíduos aparentemente saudáveis, o risco de DCV é na maioria dos casos o resultado da interacção de múltiplos factores de risco.
- Um sistema de avaliação do risco como o SCORE pode ajudar a tomar decisões de acompanhamento lógicas, e pode ajudar a evitar tanto o sub- como o sobretratamento.
- Certos indivíduos têm um risco elevado de DCV e não necessitam de avaliação do risco, requerendo uma intervenção imediata para todos os factores de risco.
- Nos indivíduos jovens, um risco absoluto baixo pode esconder um risco relativo muito elevado, e a utilização da tabela de risco relativo ou o cálculo da sua «idade de risco» pode ajudar ao seu aconselhando-os sobre a necessidade de um esforço intensivo para alterar o estilo de vida.
- Embora as mulheres pareçam ter um risco de DCV inferior aos homens, esta afirmação é enganadora porque o risco é adiado em cerca de 10 anos, mas não evitado.
- Todos os sistemas de estimativa de risco são relativamente grosseiros e requerem atenção aos qualificadores.
- Factores adicionais que afectem o risco podem ser integrados em sistemas de avaliação de risco electrónicos, como o HeartScore (www.heartscore.org).
- A abordagem do risco global permite flexibilidade: se a perfeição não puder ser atingida para um factor de risco, o risco total pode na mesma ser reduzido tentando mais com outros factores.

Recomendações relativas à estimativa do risco

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
A avaliação de risco global utilizando múltiplos factores de risco (como no SCORE) é recomendada para adultos assintomáticos sem evidência de DCV.	I	C	Forte	36
Os indivíduos de risco elevado podem ser detectados com base em DCV conhecida, diabetes mellitus, insuficiência renal moderada a grave, níveis muito elevados de factores de risco isolados, ou um risco SCORE elevado e são de alta prioridade para aconselhamento intensivo sobre todos os factores de risco.	I	C	Forte	36,37

DCV= doença cardiovascular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

3.1.1 Introdução

O encorajamento da utilização da avaliação do risco global como ferramenta crucial para a orientação do doente tem sido uma pedra angular das recomendações desde a primeira edição.³⁸ Isto acontece porque os clínicos tratam o indivíduo como um todo (e não factores de risco isolados), cujo risco cardiovascular geralmente reflecte os efeitos combinados de vários factores de risco que podem interagir, por vezes de modo multiplicativo. Perante isto, a implicação de que a avaliação de risco global, embora lógica, está associada a melhores resultados clínicos quando comparada com outras estratégias, ainda não foi testada de modo adequado.

Embora os clínicos muitas vezes esperem por valores-limite para desencadear uma intervenção, esta é uma situação problemática, uma vez que o risco é um *continuum* e não existe um ponto exacto acima do qual, por exemplo, um medicamento está automaticamente indicado, ou abaixo do qual pode não ser útil oferecer aconselhamento sobre o estilo de vida. Este assunto é discutido com mais detalhe nestas recomendações, tal como o aconselhamento de indivíduos jovens com baixo risco absoluto mas risco relativo elevado, e o facto de todos os indivíduos idosos terem eventualmente um risco elevado de mortalidade e poderem ser sobre-expostos a tratamentos medicamentosos.

As prioridades sugeridas nesta secção servem para auxiliar o médico a lidar com os indivíduos e doentes. Como tal, elas reconhecem que os indivíduos com os maiores níveis de risco beneficiam mais com o controlo dos factores de risco. Contudo, como já foi notado, a maioria das mortes numa comunidade ocorrem nos indivíduos com níveis inferiores de risco, simplesmente porque são mais numerosos.¹⁹

3.1.2 Estratégias

O risco cardiovascular no contexto destas recomendações significa a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico num determinado período de tempo.

O conceito de «risco global» implica uma estimativa. O termo tem sido amplamente utilizado; contudo, «risco global» não é exaustivo, porque não são considerados os efeitos de outros factores de risco excepto como qualificadores.

A importância da avaliação do risco global antes da tomada de decisões é ilustrada no Quadro 5 e Figura 2. A figura mostra que o efeito dos níveis lipídicos no risco é modesto nas mulheres de baixo

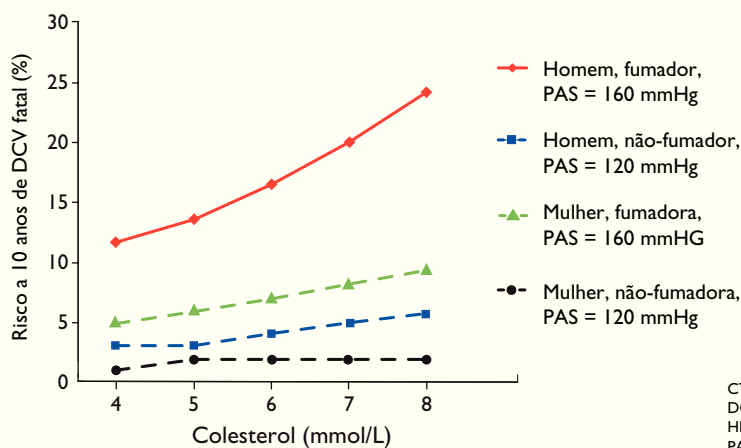
risco, e que a vantagem em termos de risco de ser mulher é perdida com a combinação do tabagismo e de hipertensão ligeira. O Quadro 5 mostra que uma pessoa com uma concentração de colesterol de 8 mmol/L (310 mg/dL) pode ter um risco 10 vezes inferior a uma pessoa com uma concentração de colesterol de 5 mmol/L (190 mg/dL), se este último for um homem hipertenso e fumador. Os ECAs realizados sobre factores de risco isolados não providenciaram dados suficientes para abordar estas questões plenamente. Enquanto pesquisas como o EUROASPIRE^{5,38,39} sugerem uma abordagem inadequada dos factores de risco em indivíduos de risco muito elevado, é também provável que, no contexto de indivíduos de baixo risco que não tiveram um evento vascular, haja potencial para uma sobre-utilização substancial de medicamentos, por extrapolação inapropriada dos resultados de ensaios conduzidos sobretudo em homens com risco elevado para indivíduos de baixo risco. Em geral, as mulheres, os idosos e os jovens têm sido sub-representados nos ensaios medicamentosos clássicos que serviram de referência às recomendações até esta data.

É essencial para os clínicos conseguir avaliar rapidamente o risco e com suficiente precisão para permitir decisões lógicas na abordagem clínica. Esta concepção levou ao desenvolvimento da tabela de risco utilizada nas recomendações em 1994 e 1998.^{38,40} Esta tabela,

Quadro 5 Impacto de combinações de factores de risco no risco SCORE a 10 anos de doença cardiovascular fatal

Sexo	Idade (anos)	COL (mmol/L)	PAS (mmHg)	Tabagismo	Risco % ^a
F	60	8	120	Não	2
F	60	7	140	Sim	5
M	60	6	160	Não	8
M	60	5	180	Sim	21

COL= colesterol; PAS= pressão arterial sistólica.
^aRisco SCORE a 10 anos; 5 mmol/L= 190 mg/dL; 6 mmol/L= 230 mg/dL; 7 mmol/L= 270 mg/dL; 8 mmol/L= 310 mg/dL



CT= colesterol total
 DCV= doença cardiovascular;
 HDL= lipoproteína de alta densidade;
 PAS= pressão arterial sistólica;

Figura 2 Relação entre a razão colesterol total/ colesterol HDL e os eventos fatais a 10 anos de DCV em homens e mulheres com 60 anos de idade com e sem factores de risco, baseando-se numa função de risco derivada do projecto SCORE.

desenvolvida a partir de um conceito pioneiro de Anderson *et al.*,⁴¹ utilizou a idade, sexo, hábitos tabágicos, colesterol total e a pressão arterial sistólica para calcular o risco a 10 anos de um primeiro evento de DC, fatal ou não fatal. Existiam vários problemas com esta tabela, sublinhados nas recomendações do quarto GTC, para a prevenção,³⁷ que levaram ao sistema de estimativa de risco SCORE actualmente recomendado SCORE.

3.1.3 Estimativa do risco

Quando devo avaliar o risco global?

Como está referido na secção sobre «prioridades», os indivíduos com DCV conhecida já têm um risco muito elevado de eventos futuros e necessitam de uma intervenção imediata sobre todos os factores de risco, enquanto em indivíduos aparentemente saudáveis o risco global deve ser avaliado utilizando o sistema SCORE.

Embora o cenário ideal fosse o de que todos os adultos fossem avaliados quanto ao seu risco de DCV, isto pode ser impraticável em várias sociedades. A decisão deve ser tomada por cada país isoladamente, uma vez que é dependente dos níveis de recursos. É recomendado que seja considerado um rastreio de factores de risco, incluindo o perfil lipídico, nos homens adultos com idade superior a 40 anos e nas mulheres com idade superior a 50 anos ou pós-menopausas.⁴²

A maioria das pessoas tem consulta com o seu médico de família pelo menos uma vez cada 2 anos, havendo oportunidade para a avaliação do risco. As bases de dados de medicina geral e familiar podem ser úteis para armazenar dados sobre factores de risco, e para identificar os indivíduos de alto risco. É sugerido que a avaliação do risco global seja efectuada numa consulta se:

- O indivíduo pede para ser feito.
- Forem conhecidos um ou mais factores de risco como o tabagismo, excesso de peso ou hiperlipidemia.
- Existir uma história familiar de DCV prematura ou de factores de risco *major* como a hiperlipidemia.
- Existirem sintomas sugestivos de DCV.

Devem ser efectuados esforços especiais para avaliar o risco dos indivíduos socialmente desfavorecidos, que têm maior probabilidade de suportar uma grande carga de factores de risco.⁴³

As recomendações de 2003⁴⁴ utilizaram a tabela SCORE para avaliação do risco,⁴⁵ que se baseava em dados de 12 estudos de coorte Europeus; incluiu 205 178 indivíduos examinados inicialmente entre 1970 e 1988 com 2,7 milhões de anos de seguimento e 7934 mortes de causa cardiovascular. A função de risco do SCORE foi validada externamente.⁴⁶

As tabelas de risco como o SCORE foram efectuadas para facilitar a avaliação do risco em indivíduos aparentemente saudáveis. Os doentes que já sofreram um evento clínico como uma síndrome coronária aguda (SCA) ou um AVC encontram-se automaticamente qualificados para uma avaliação e controlo intensivo dos factores de risco.

O SCORE difere dos primeiros sistemas de avaliação do risco de várias maneiras significativas, e foi um pouco modificado para as presentes recomendações. Seguem-se os detalhes dessas modificações.

O sistema SCORE avalia o risco a 10 anos do primeiro evento aterosclerótico fatal, quer seja um enfarte do miocárdio, AVC, aneurisma da aorta, ou outro. Todos os códigos da Classificação Internacional de Doenças (ICD) que poderiam ser razoavelmente admitidos como ateroscleróticos foram incluídos. A maioria dos outros sistemas avalia apenas o risco de DC.

A escolha da mortalidade por DCV em detrimento dos eventos globais (fatais + não fatais) foi deliberada, embora não tenha sido universalmente popular. As taxas de eventos não fatais são muito dependentes das definições e métodos utilizados na sua detecção. Desde que se reuniram as coortes para o SCORE, ocorreram mudanças significativas tanto nos métodos de diagnóstico como nas terapêuticas. No entanto, a utilização da mortalidade permite que a recalibração tenha em conta as tendências ao longo do tempo relativas à mortalidade por DCV. Qualquer sistema de avaliação de risco fará uma sobre-estimativa em países em que a mortalidade tiver diminuído e uma subestimativa naqueles em que tiver aumentado. A recalibração pode ser efectuada se houver dados disponíveis e actualizados, de boa qualidade sobre a mortalidade e prevalência dos factores de risco. A qualidade dos dados não permite o mesmo para os eventos não fatais. Por estas razões, as tabelas de mortalidade de DCV foram efectuadas e recalibradas para vários países Europeus. Podem ser encontradas versões calibradas e específicas para o país, para a Alemanha, Chipre, Eslováquia, Espanha, Grécia, Polónia, República Checa e Suécia, e versões específicas para o país para a Bósnia e Herzegovina, Croácia, Estónia, Federação Russa, França, Roménia, e Turquia em www.heartscore.org. No entanto é essencial aprofundar o tema do risco global.

Nas recomendações de 2003,⁴⁴ um risco de morte por DCV a 10 anos > 5% era arbitrariamente considerado risco elevado. No entanto, implica uma probabilidade de 95% de não morrer por DCV nos próximos 10 anos, o que é pouco impressionante quando se tenta aconselhar os doentes. Na nova nomenclatura das recomendações de 2007, qualquer indivíduo com um risco de morte cardiovascular a 10 anos \geq a 5% tem um risco aumentado. Claramente o risco de eventos globais fatais e não fatais é superior, e os clínicos naturalmente desejam que seja quantificado. O maior contribuidor para as tabelas SCORE de alto risco é o FINRISK, a contribuição da Finlândia para o MONICA, providenciando dados sobre eventos não fatais definidos segundo o projecto MONICA.⁴⁷ O cálculo das taxas de eventos globais a partir do FINRISK sugere que, no nível (5%) em que o aconselhamento sobre factores de risco deve ser intensificado, o risco de eventos globais é de ~15%. Este multiplicador de três vezes é um pouco inferior nos indivíduos mais idosos, nos quais um primeiro evento mais provavelmente pode ser fatal. Uma análise das avaliações de risco de Framingham para o risco global de eventos de DCV levou a conclusões semelhantes: um risco SCORE de morte por DCV de 5% equivale a um risco Framingham de DCV global de 10-25%, dependendo da função de Framingham escolhida. Novamente, o nível mínimo do intervalo aplica-se a idosos.

Em resumo, as razões para utilizar um sistema que avalia o risco de eventos fatais de DCV, em vez de fatais + não fatais são:

- A morte é um *endpoint* forte e reproduzível; um evento não fatal é variável e depende de definições, critérios e testes diagnósticos, podendo todos eles variar ao longo do tempo. Assim, o «risco global de DCV (ou DC) de 20%» utilizado para definir alto risco em muitas recomendações tem grande probabilidade de ser variável, instável com o tempo, e difícil de validar.
- Um risco elevado de morte por DCV automaticamente indica um risco maior de eventos totais.
- Da mesma maneira, o multiplicador que converte os eventos de DCV fatais em totais é instável e muitas vezes o seu valor é inferior ao que os clínicos esperam, uma vez que em todos os sistemas de estimativa actuais o seguimento acaba com o primeiro evento, e os eventos subsequentes, fatais ou não, não são incluídos.

- A utilização de um evento fatal de DCV como *endpoint* permite uma recalibração precisa para outros países e culturas, de modo a ajustar-se às tendências periódicas na mortalidade e prevalência de factores de risco, uma razão importante, dada a diversidade cultural dentro da Europa.

Como foi mencionado na introdução, os valores-limite para desencadear certas intervenções são problemáticos porque o risco é um *continuum* e não existe um limiar para o qual, por exemplo, um medicamento seja automaticamente indicado. Um problema específico diz respeito aos indivíduos jovens com níveis elevados de factores de risco: um risco absoluto reduzido pode esconder um elevado risco relativo necessitando de aconselhamento para atitudes intensivas no estilo de vida. Nas recomendações de 2003,⁴⁴ foi sugerido que se extrapolasse uma equivalência ao risco aos 60 anos de idade, para enfatizar que o risco absoluto passaria a ser elevado se não fossem tomadas acções preventivas. Esta parte do texto foi reformulada, e uma tabela de risco relativo foi adicionado às tabelas de risco absoluto para ilustrar que, particularmente no caso dos mais jovens, as alterações no estilo de vida podem reduzir substancialmente o risco e também o aumento do risco relacionado com o envelhecimento. Nestas recomendações, surge uma nova abordagem a este problema a idade de risco cardiovascular, que será explorada mais à frente nesta secção.

Outro problema relaciona-se com os idosos. Nalgumas categorias etárias a maioria das pessoas, especialmente os homens, terá um risco estimado de morte cardiovascular que excede o nível dos 5-10%, baseando-se apenas na idade (e sexo), mesmo quando os outros factores de risco cardiovasculares são relativamente baixos. Isto pode levar a uma utilização excessiva de medicamentos nos idosos. Este assunto será debatido mais à frente nesta secção.

O papel do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) na estimativa do risco tem sido sistematicamente reexaminado utilizando a base de dados do SCORE.^{48,49} Este trabalho demonstrou que o colesterol HDL pode contribuir substancialmente para a avaliação do risco se for utilizado como variável independente. Por exemplo, o colesterol HDL modifica o risco em todos os níveis de risco avaliados a partir das tabelas SCORE para o colesterol.⁵⁰ Para além do mais, este efeito é observado em ambos os sexos e em todos os grupos etários, incluindo mulheres mais idosas.⁵¹ Isto é particularmente importante para os níveis de risco imediatamente abaixo do limiar dos 5% para a modificação intensiva dos factores de risco. Muito destes indivíduos terão indicação para aconselhamento intensivo se o seu colesterol HDL for baixo.⁵⁰ A versão electrónica e interactiva do SCORE – HeartScore (disponível em www.heartscore.org) está actualmente a ser adaptada para permitir um ajuste para o impacto do colesterol HDL no risco global.

O papel da elevação dos triglicéridos plasmáticos como preditora de DCV tem sido debatido há vários anos. Os triglicéridos em jejum relacionam-se com o risco em análises univariadas, mas o efeito é atenuado pelo ajustamento para outros factores, especialmente o colesterol HDL. Após o ajuste para o colesterol HDL, deixa de existir uma associação significativa entre os triglicéridos e a DCV.⁵² Mais recentemente, a atenção focou-se nos triglicéridos sem ser em jejum, que podem estar mais fortemente relacionados com o risco, independentemente dos efeitos do colesterol HDL.⁵³⁻⁵⁵

A frequência cardíaca demonstrou ser um factor de risco independente para a DCV na população em geral.^{56,57} A morte súbita cardíaca foi particularmente associada a uma elevada frequência cardíaca em repouso.⁵⁷ A medição da frequência cardíaca em repouso deve ser efectuada na posição sentada após repouso de 5 minutos e deve fazer parte do exame objectivo de rotina ao avaliar o risco cardiovascular.

Dois grandes estudos observacionais mostraram um aumento do risco de eventos cardíacos em indivíduos cuja frequência cardíaca em repouso aumentou ao longo do tempo.^{58,59} Contudo, o inverso apenas foi demonstrado num dos estudos; que os indivíduos cuja frequência cardíaca diminuiu ao longo do tempo possuíam um risco inferior de DCV.⁵⁸ Até à data não foi realizado nenhum ensaio de diminuição da frequência cardíaca para a prevenção da DCV numa população saudável; assim sendo, a diminuição farmacológica da frequência cardíaca em prevenção primária não pode ser recomendada.

A frequência cardíaca aumentada demonstrou estar associada a um risco aumentado de eventos cardíacos futuros em indivíduos com DCV conhecida.^{60,61} Nos doentes no pós enfarte do miocárdio e em doentes com insuficiência cardíaca, a utilização de bloqueadores-beta em doses cuidadosamente monitorizadas está associada a melhores resultados.^{62,63} Mais recentemente, em doentes com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm e função ventricular esquerda diminuída (por doença coronária ou insuficiência cardíaca), os ensaios apenas de redução da frequência cardíaca mostraram benefício.^{64,65} Não existe evidência suficiente, actualmente, para recomendar uma frequência cardíaca alvo.

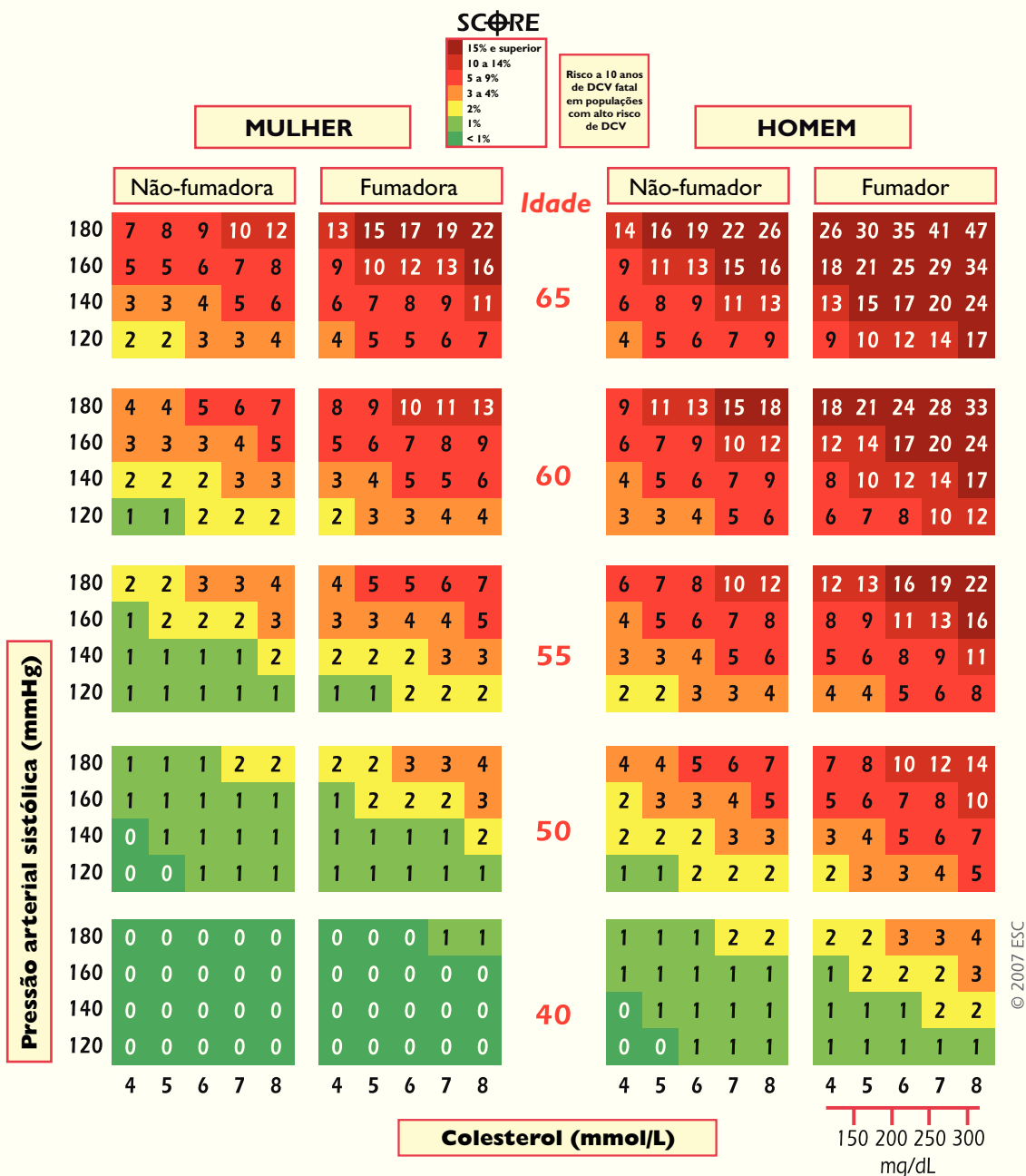
Lidar com o impacto de factores de risco adicionais como o colesterol HDL, peso, história familiar e novos marcadores de risco é difícil pelas restrições de uma tabela em papel. A versão electrónica do SCORE – HeartScore – não apresenta tantas restrições. Actualmente, é uma réplica do SCORE em formato electrónico mas será utilizado para armazenar os resultados das novas análises SCORE, tais como as relacionadas com o colesterol HDL, à medida que estas são verificadas e validadas. Deve ser salientado, contudo, que embora muitos outros factores de risco tenham sido identificados para além dos poucos incluídos nas funções de risco disponíveis [tais como a proteína C-reactiva (PCR) e os níveis de homocisteína], a sua contribuição para a avaliação do risco cardiovascular absoluto em doentes individuais (para além dos factores de risco tradicionais) é geralmente modesta.⁶⁶

O impacto da diabetes autoreportada foi reexaminado. Embora haja heterogeneidade entre coortes, em geral, o impacto da diabetes no risco parece ser maior que nos sistemas de avaliação de risco baseados na coorte de Framingham, com um risco relativo de ~5 para as mulheres e 3 para os homens.

Algumas das vantagens da utilização das tabelas de risco podem ser resumidas:

Vantagens da utilização da tabela de risco

- Ferramenta intuitiva e fácil de usar.
- Toma em conta a natureza multifactorial da doença cardiovascular.
- Permite flexibilidade na abordagem se o nível ideal de um factor de risco não puder ser atingido; o risco global pode ainda ser diminuído, reduzindo outros factores de risco.
- Permite uma avaliação mais objectiva do risco ao longo do tempo.
- Estabelece uma linguagem comum de risco para os clínicos.
- Mostra como o risco aumenta com a idade.
- A nova tabela de risco relativo ajuda a ilustrar como um indivíduo jovem com um risco absoluto baixo pode ter um risco relativo substancialmente elevado, mas que pode ser diminuído.
- O cálculo da «idade de risco» de um indivíduo pode também ser útil nesta situação



Os países de alto risco são todos aqueles que não se encontram na tabela de baixo risco (Figura 4). Destes, alguns encontram-se em **muito alto risco**, e a tabela de alto risco pode subestimar o seu risco. São a Arménia, Azerbaijão, Bielorrússia, Bulgária, Cazaquistão, Federação Russa, Geórgia, Letónia, Lituânia, Moldávia, República da Macedónia, Quirguistão, Ucrânia e Uzbequistão.

Figura 3 Tabela SCORE: risco a 10 anos de doença cardiovascular (DCV) fatal em países de alto risco de DCV, com base nos seguintes factores de risco: idade, sexo, hábitos tabágicos, pressão arterial sistólica e coolesterol total.

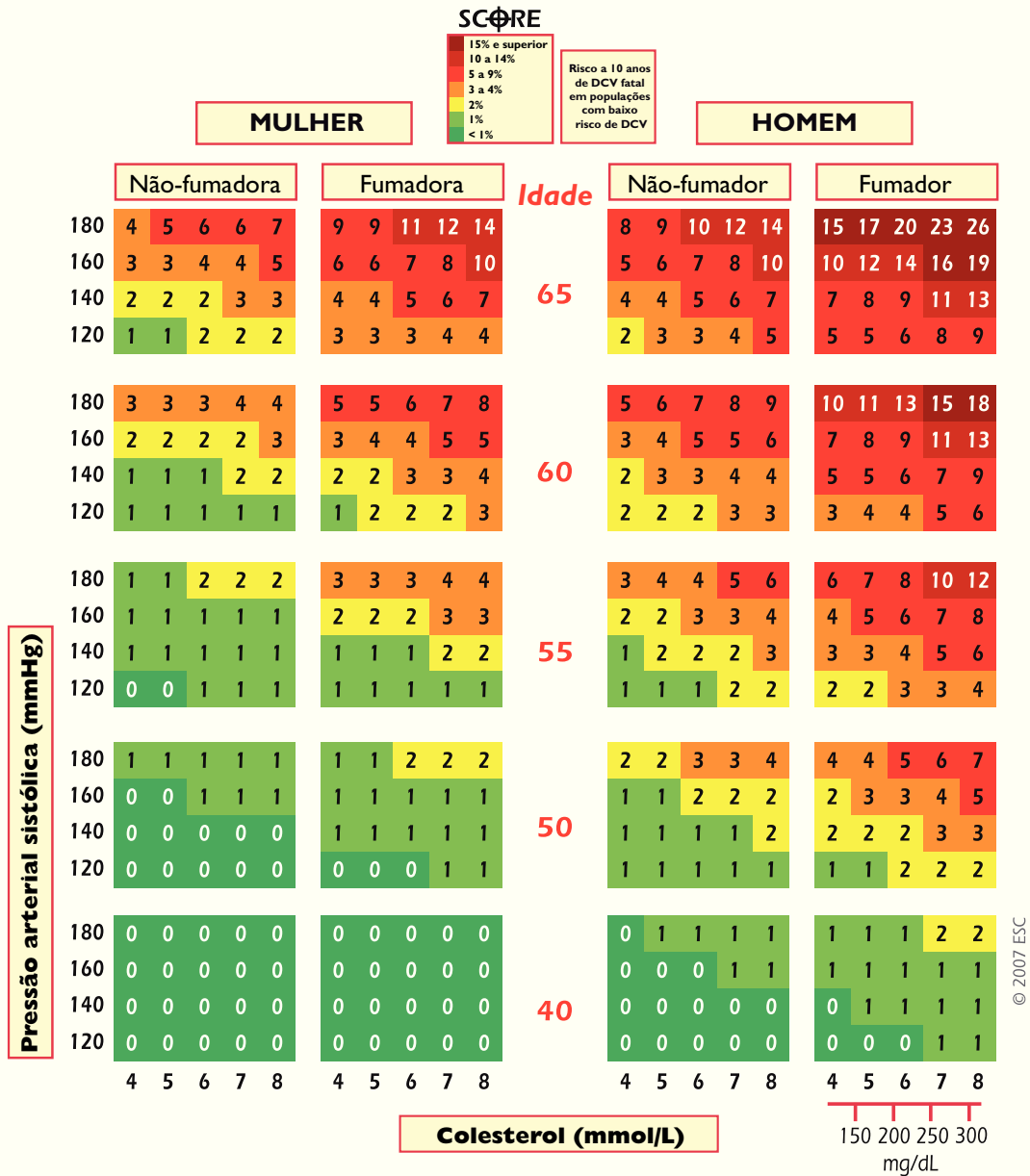
As tabelas de risco SCORE encontram-se nas Figuras 3-5, incluindo uma tabela de riscos relativos. Seguem-se as instruções sobre a sua utilização e qualificadores.

É de realçar que a tabela na Figura 5 se refere a risco relativo e não a risco absoluto. Assim sendo, um indivíduo na célula do canto superior direito tem um risco 12 vezes superior ao de um indivíduo no canto inferior esquerdo. Esta tabela pode ser útil no aconselhamento

de indivíduos jovens com um risco absoluto baixo e risco relativo alto para a necessidade de alterações no estilo de vida.

Idade de risco cardiovascular

A idade de risco de um indivíduo com vários factores de risco cardiovasculares é a idade de uma pessoa com o mesmo nível de risco, mas com níveis ideais de factores de risco. Ou seja, um indivíduo de



de recalibração.⁶⁸ Actualmente, o cálculo da idade de risco é recomendado como auxiliar na comunicação do risco, especialmente a indivíduos jovens com baixo risco absoluto mas um risco relativo elevado. A idade do risco não é actualmente recomendada como base de decisões terapêuticas.

O que é um país de baixo risco? (países na Figura 4)

O facto da mortalidade por DCV ter diminuído em muitos países Europeus significa que há mais países agora na categoria de baixo risco. Embora qualquer limite seja arbitrário e aberto a debate, nestas recomendações os limites são baseados na mortalidade por DCV mais diabetes calculada em 2008 para a faixa etária entre 45-74 anos (220/100.000 homens e 160/100.000 mulheres).⁶⁹ Ficam assim definidos 21 países nesta categoria, chegando-se a um ponto onde há um hiato apreciável antes do 22º país (República Checa).

Esta lista é baseada em países Europeus que são membros da ESC. Contudo, há muitos países Europeus que não são membros da ESC porque não possuem uma sociedade nacional de Cardiologia ou devido ao seu tamanho. Para além do mais, o GTC achou sensato incluir também alguns países Mediterrânicos que são membros da ESC embora não sejam estritamente «Europeus» segundo a terminologia da OMS.

Países de risco muito elevado

Alguns países Europeus têm níveis de risco superiores ao dobro da mortalidade por DCV de 220/100.000 em homens utilizada para definir os países de baixo risco. O rácio homem/mulher é menor que em países de baixo risco, sugerindo um problema *major* para as mulheres.

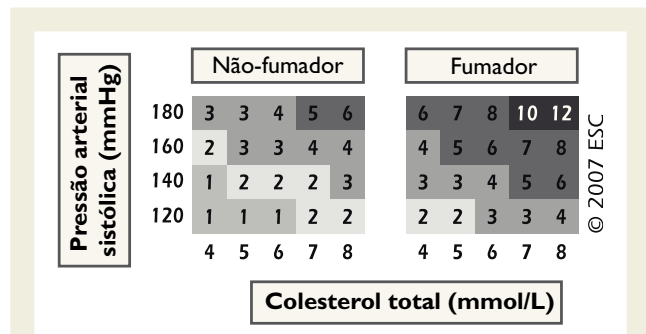


Figura 5 Tabela de risco relativo para a mortalidade a 10 anos. Conversão do colesterol mmol/L → mg/dL: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155.

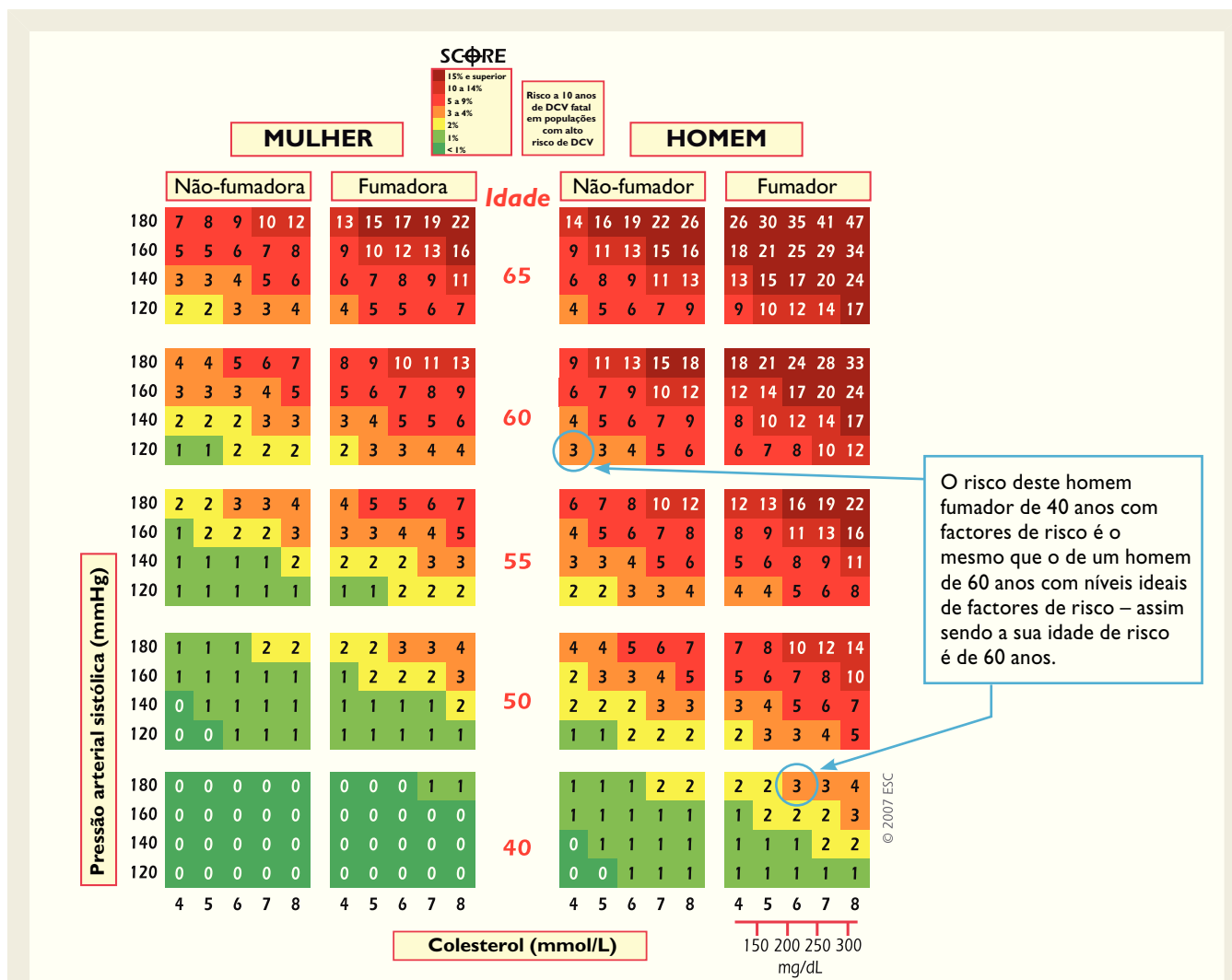


Figura 6 Ilustração do conceito de idade de risco.

Mesmo as tabelas de alto risco podem subestimar o risco nesses países. Os países com um risco de mortalidade por DCV $> 500/100.000$ em homens e $> 250/100.000$ em mulheres encontram-se em muito alto risco e estão listados na Figura 3. Todos os países restantes são países de alto risco.

Como utilizar as tabelas de avaliação do risco

- A utilização da tabela de baixo risco é recomendada para os países listados na Figura 4. A utilização da tabela de alto risco é recomendada para todos os outros países Europeus e Mediterrânicos. É de notar que vários países procederam a recalibrações nacionais para permitir a evolução das tendências periódicas na mortalidade e a distribuição dos factores de risco. Essas tabelas provavelmente representam melhor os níveis de risco actuais.
- 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. Dentro da tabela, deve-se encontrar a célula que mais se aproxime da pressão arterial e colesterol total ou rácio colesterol total / colesterol HDL dessa pessoa. 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 oferecido aconselhamento de modo a manter o seu estatuto de baixo risco. Embora não haja um limite universalmente aplicável, a intensidade do aconselhamento deve aumentar com o aumento do risco. Em geral, os indivíduos com um risco de mortalidade por DCV $\geq 5\%$ estão qualificados para receber aconselhamento intensivo, e podem beneficiar com um tratamento medicamentoso. Com níveis de risco $> 10\%$, o tratamento medicamentoso é frequentemente necessário. Nos indivíduos com mais de 60 anos, estes limites devem ser interpretados de maneira menos rígida, porque o seu risco específico para a idade se encontra normalmente à volta destes níveis, mesmo quando outros níveis de factores de risco cardiovasculares são «normais».
- A tabela de risco relativo pode ser útil na identificação e aconselhamento de indivíduos jovens, mesmo se os níveis de risco absoluto forem baixos.
- As tabelas podem ser utilizadas de modo a providenciar alguma indicação dos efeitos da redução dos factores de risco, uma vez que existirá um lapso temporal antes da redução do risco e os resultados de ECAs fornecem em geral melhores estimativas dos benefícios. Os indivíduos que param de fumar habitualmente reduzem o seu risco para metade.

Qualificadores

- As tabelas podem ajudar a avaliar e controlar o risco mas devem ser interpretadas à luz do conhecimento e experiência do clínico, especialmente no que diz respeito às condições locais.
- O risco será sobrestimado em países cuja mortalidade por DCV esteja a diminuir, e subestimado em países em que essa mortalidade esteja a aumentar.
- Em qualquer nível etário, a estimativa de risco será inferior para as mulheres em relação aos homens. A inspecção das tabelas indica que o risco é simplesmente retardado nas mulheres, uma vez que, em termos de risco, uma mulher de 60 anos se assemelha a um homem de 50.

O risco pode ser superior ao indicado nas tabelas em:

- Indivíduos sedentários e indivíduos com obesidade central; estas características determinam muitos dos outros aspectos de risco

listados abaixo. O aumento do risco associado ao excesso de peso é maior nos indivíduos jovens do que nos idosos.

- Indivíduos socialmente desfavorecidos e os provenientes de minorias étnicas.
- Indivíduos com diabetes: as tabelas SCORE só devem ser utilizadas em doentes com diabetes tipo I sem lesões de órgão alvo. O risco aumenta com o aumento da glicemia antes das manifestações clínicas de diabetes.
- Indivíduos com baixo colesterol HDL, níveis de triglicéridos, fibrinogénio, apolipoproteína B (apo B) e lipoproteína (a) [Lp(a)] elevados, especialmente em combinação com hipercolesterolemia familiar, e provavelmente PCR de alta sensibilidade (PCR-as) aumentada. Especificamente, um baixo nível de colesterol HDL indica um maior nível de risco em ambos os sexos, em todos os grupos etários, e em todos os níveis de risco.⁵¹
- Indivíduos assintomáticos com evidência subclínica de aterosclerose, por exemplo placas num ecodoppler carotídeo.
- Indivíduos com insuficiência renal crónica moderada a grave [taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m²].
- Indivíduos com história familiar de DCV prematura.

Prioridades

Quanto maior for o risco, maior será o benefício dos esforços preventivos, guiados pelas seguintes prioridades:

1. Risco muito elevado

Indivíduos com qualquer das seguintes:

- DCV documentada por testes invasivos ou não-invasivos (como angiografia coronária, medicina nuclear, ecocardiografia de stress, placas carotídeas por ecografia), enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio, SCA, revascularização coronária (ICP, CABG) e outros procedimentos de revascularização arterial, AVC isquémico, doença arterial periférica (DAP).
- Diabetes mellitus (tipo I ou tipo 2) com um ou mais factores de risco CV e/ou lesão de órgão alvo (como microalbuminúria: 30-300 mg/24 h).
- Insuficiência renal crónica (IRC) grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²).
- Um risco SCORE $\geq 10\%$.

2. Risco elevado

Indivíduos com qualquer das seguintes:

- Factores de risco isolados muito elevados como dislipidemias familiares e hipertensão grave.
- Diabetes mellitus (tipo I ou tipo 2) sem outros factores de risco CV ou lesões de órgão alvo
- Insuficiência renal crónica moderada (TFG 30-59 mL/min/1,73 m²).
- Um risco SCORE de DCV fatal calculado a 10 anos $\geq 5\%$ e $< 10\%$.

3. Risco Moderado

Considera-se que os indivíduos têm um risco moderado quando o seu SCORE a 10 anos é $\geq 1\%$ e $< 5\%$. Muitos indivíduos de meia-idade encontram-se nesta categoria. Este risco é ainda ajustado pelos factores mencionados anteriormente.

4. Baixo risco

Esta categoria aplica-se a indivíduos com SCORE $< 1\%$, livres de qualificadores que os posicionem em risco moderado.

Estas categorias de risco são compatíveis com as recomendações conjuntas sobre lípidos da *European Atherosclerosis Society/ESC*.⁷⁰

As recomendações conjuntas oferecem mais conselhos sobre intervenção nos níveis lipídicos, baseando-se nestas categorias de risco.

Conclusões

A avaliação do risco global continua a ser uma parte crucial destas recomendações. O sistema *SCORE* foi actualizado providenciando uma avaliação do risco global de DCV assim como do risco de morte por DCV. Estão incluídas novas informações sobre diabetes. De modo a facilitar o aconselhamento de indivíduos jovens cujo baixo risco absoluto pode esconder um risco substancial e modificável relacionado com a «idade de risco», é adicionada informação sobre o risco relativo e o risco absoluto.

As prioridades definidas nesta secção são para utilização clínica e reflectem o facto de que os indivíduos com maior risco de um evento por DCV são os que mais beneficiam das medidas preventivas. Esta abordagem deve complementar as acções públicas tendo em vista a redução dos níveis de factores de risco na comunidade e a promoção de estilos de vida saudáveis.

Os princípios de avaliação do risco e a definição de prioridades reflectem uma tentativa de simplificação e acessibilidade de assuntos complexos, mas devem ser interpretados pelo médico à luz do conhecimento detalhado dos seus doentes e das recomendações e condições locais.

Lacunas na evidência

- Os actuais sistemas de classificação da evidência dão maior importância aos ECAs. Embora seja apropriado, muitas medidas do estilo de vida são mais difíceis de validar que os tratamentos medicamentosos, que tenderão a receber uma classificação mais alta. O sistema *GRADE* tenta visar este assunto, mas é necessário mais debate.
- Não existem ECAs recentes de uma abordagem global do risco para: (i) avaliação do risco; ou (ii) gestão do risco.
- Os jovens, mulheres, idosos e minorias étnicas continuam a ser sub-representados nos ensaios clínicos.
- É necessária uma comparação sistemática das actuais recomendações internacionais para definir áreas de acordo e as razões para as divergências.

Recomendações acerca de testes genéticos

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os testes de ADN para polimorfismos genéticos comuns não adicionam actualmente informações significativas ao diagnóstico, previsão do risco ou abordagem terapêutica, e não podem ser recomendados.	III	B	Forte	71
A genotipagem, como alternativa ou para além da fenotipagem, para melhor controlo do risco e prevenção precoce de familiares não pode ser recomendada.	III	B	Forte	72

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

3.2 Genética

Mensagem chave

- A importância da prevalência familiar da DCV prematura ainda não foi completamente compreendida na prática clínica.

A prevalência familiar de doença aterosclerótica ou de factores de risco *major* (hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia) deve ser procurada sistematicamente nos familiares de primeiro grau de qualquer doente antes dos 55 anos nos homens e dos 65 anos em mulheres.⁷³ Esta recomendação não é aplicada de modo satisfatório. No *SCORE*, o valor da história familiar é provavelmente muito grosseiro e com certeza subestimado. A história familiar consiste numa combinação variável da genética e do ambiente partilhado. Existe evidência a favor de uma forte hereditariedade de muitos factores de risco cardiovasculares.

Vários polimorfismos genéticos (variações de sequências que ocorrem com uma frequência > 1%) parecem estar associados a efeitos sobre o risco estatisticamente significativos a nível populacional. Devido aos determinantes poligénicos e multifactoriais das DCVs mais comuns, o impacto de cada polimorfismo individual mantém-se modesto. Os testes genéticos podem identificar variantes associadas a um aumento de risco genético de factores de risco individuais para a DCV, DC ou AVC. Foram recentemente disponibilizados testes comerciais para prever o risco genético individual, incluindo testes comercializados directamente ao consumidor. Os benefícios clínicos dos testes comerciais ainda não foram demonstrados.⁷⁴

Em certas condições, o processo de aconselhamento genético pode ser optimizado e extensivo com um rastreio em cascata, identificando doentes em risco e possibilitando o tratamento de familiares afectados, como no caso da hipercolesterolemia familiar.^{72,75}

3.3 Idade e Sexo

Mensagens chave

- A DCV é de longe a maior causa de morte nas mulheres.
- O risco de DCV nas mulheres, tal como nos homens, pode ser reduzido não fumando, sendo fisicamente activa, evitando o excesso de peso e controlando a pressão arterial e o colesterol sérico (com intervenção, se necessário).

Recomendações acerca da idade e sexo

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
As mulheres e os idosos devem ser incluídos na avaliação do risco de DCV, da mesma maneira que outros grupos, de modo a determinar a necessidade de tratamentos específicos.	I	B	Forte	76,77

DCV= doença cardiovascular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

O aumento da idade e o sexo masculino aumentam o risco de DCV e são características «fixas» utilizadas para estratificar as avaliações de risco.⁴⁵ A utilização da idade superior a 55 anos como

único factor de risco a determinar a necessidade de intervenção farmacológica com uma combinação de anti-hipertensor em baixa dose, estatina e aspirina tem vindo a ser defendida.⁷⁸ Contudo, a exposição a factores de risco comuns também aumenta com a idade, e entre um terço e metade das diferenças etárias (entre 25-49, 50-59 e 60-64 anos) no risco de DC na população Finlandesa é explicada pelo tabagismo, razão colesterol HDL/ colesterol total, PAS, índice de massa corporal (IMC) e diabetes.⁷⁶ Outros factores de risco como o sedentarismo e um baixo estatuto sócio-económico também contribuem provavelmente para as diferenças etárias no risco.

A idade é um bom marcador de duração da exposição a factores conhecidos e desconhecidos de DC. Os indivíduos relativamente jovens têm um baixo risco absoluto de eventos de DCV nos 10 anos seguintes apesar de possuírem todo um complemento de factores de risco. Por exemplo, um homem fumador de 45 anos, com uma PAS de 180 mmHg e um colesterol total sérico de 8 mmol/L (310 mg/dL) tem um risco de DCV fatal a 10 anos de apenas 4% (tabelas SCORE), sugerindo não existir necessidade de tratamento medicamentoso. Contudo, a tabela de risco relativo (Figura 5) indica que o seu risco já é 12 vezes mais elevado que o de um homem sem factores de risco. Cinco anos mais tarde, quando chegar aos 50 anos, o seu risco aumenta para a zona de perigo de 14% a 10 anos e ele necessita de tratamento. Considerações semelhantes são aplicáveis a mulheres que têm um baixo risco absoluto nas idades mais jovens e podem ter níveis altos de factores de risco específicos. Nestas circunstâncias, é necessária uma avaliação clínica – as tabelas de risco guiam mas não ditam as decisões terapêuticas. O investimento em medidas adicionais como a tomografia computadorizada de modo a obter o score do cálcio coronário pode ser útil,⁷⁹ mas aumenta consideravelmente o custo e tempo envolvidos na avaliação do risco e o seu benefício ainda não foi provado.⁸⁰

A DCV é a principal causa de morte nas mulheres em todos os países Europeus; abaixo dos 75 anos, 42% das mulheres morrem por DCV em comparação com 38% dos homens.¹⁴ As taxas mais baixas de DC nas mulheres – mas não de AVC – podem ser interpretadas como um efeito protector dos estrogénios endógenos. Contudo, a exploração das tendências ao longo do tempo e entre países mostra que a relação varia, tornando esta explicação pouco plausível.⁸¹ As diferenças entre os sexos no que diz respeito ao conteúdo de gorduras na dieta (mais do que o excesso de tabagismo nos homens) pode ser responsável.⁸¹ A mortalidade por DCV nas mulheres não aumenta após a menopausa, indicando que o risco é adiado nas mulheres e não completamente evitado. A *American Heart Association (AHA)* publicou uma actualização das suas recomendações para a prevenção da DCV em mulheres,⁸² que sublinha que as recomendações são iguais para homens e mulheres com poucas excepções. A utilização da classificação de Framingham é recomendada, mas agora inclui uma categoria de «saúde cardiovascular ideal» que inclui a ausência de factores de risco aumentados, IMC < 25 kg/m², actividade física moderada a vigorosa e uma dieta saudável. Na *US Women's Health Initiative*, apenas 4% das mulheres se incluíam neste estado ideal, e outros 13% não tinham factores de risco mas não seguiam um estilo de vida saudável.⁸³ Verificou-se uma diferença de 18% nos eventos *major* de DCV a favor do estilo de vida ideal vs. os grupos sem factores de risco: 2,2% e 2,6% aos 10 anos, respectivamente.

Informação actual mais importante

- As mulheres assintomáticas e os idosos beneficiam da avaliação de risco para determinar a orientação clínica

Lacunas na evidência

- É necessário prosseguir a investigação clínica para ajudar as decisões terapêuticas em indivíduos mais jovens com níveis elevados dos factores de risco.

3.4 Factores de risco psicossociais

Mensagens chave

- Um baixo estatuto socio-económico, a falta de apoios sociais, o stress no trabalho e na vida familiar, a depressão, ansiedade, hostilidade e a personalidade tipo D contribuem para o risco de desenvolver DCV e o agravamento do curso clínico e prognóstico da DCV.
- Estes factores agem como barreiras em relação à adesão terapêutica e aos esforços para melhorar os estilos de vida, assim como à promoção da saúde e bem-estar dos doentes e à populações. Para além do mais, foram identificados mecanismos psicobiológicos distintos que estão directamente envolvidos na patogénese da DCV.

Recomendações relacionadas com os factores psicossociais

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os factores de risco psicossociais devem ser avaliados por entrevista clínica ou questionários estandardizados. A orientação clínica individualizada deve ser considerada de modo a aumentar a qualidade de vida e o prognóstico da DC	Ila	B	Forte	84-86

DC= doença coronária.
^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência.
^cReferências.

3.4.1 Factores de risco

Baixa condição sócio-conómica

Muitos estudos prospectivos mostraram que os homens e as mulheres com um baixo estatuto sócio-económico, definido como um baixo grau educativo, baixo rendimento, com um emprego de baixo estatuto, ou vivendo numa área residencial pobre têm um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e assim como por DCV [risco relativo (RR') ~1,3-2,0].⁸⁷⁻⁹¹

Isolamento social e pouco suporte social

Revisões sistemáticas recentes confirmam que os indivíduos que se encontram isolados ou desligados dos outros têm um risco aumentado de morte prematura por DCV. Do mesmo modo, a falta de apoio social leva a uma diminuição da sobrevida e pior prognóstico entre os indivíduos com manifestações clínicas de DCV (RR' ~1,5-3,0).^{92,93}

Stress no trabalho e na vida familiar

De acordo com uma revisão recente, existe uma evidência moderada de que o stress relacionado com o trabalho (p.ex. elevadas exigências

psicológicas, falta de apoio social, tensão laboral) são factores de risco na incidência de DCV em homens [Odds ratio 1,5].^{94,95} Os estudos que envolveram mulheres foram poucos para retirar conclusões firmes.⁹⁴ Os conflitos, crises e condições *stressantes* na vida familiar a longo prazo também demonstraram aumentar o risco de DC [razão de risco (RR) ~2,7-4,0], especialmente em mulheres (RR' ~2,9-4,0).^{96,97}

Depressão

Várias revisões sistemáticas e meta-análises mostraram que a depressão clínica e os sintomas depressivos predizem a ocorrência de DC (RR' 1,6 e 1,9),⁹⁸⁻¹⁰⁰ e agravam o seu prognóstico (RC 1,6 e 2,4).¹⁰⁰⁻¹⁰² O apoio social recebido parece contrariar o efeito adverso da depressão,¹⁰³ enquanto a falta de apoio reforça os seus efeitos adversos.¹⁰⁴

Ansiedade

Grandes estudos epidemiológicos indicam que os ataques de pânico aumentam o risco de eventos cardiovasculares (RR 1,7 e 4,2, respectivamente),^{105,106} e a ansiedade generalizada, com fobias e ataques de pânico podem piorar a evolução de uma DCV comprovada (RC 1,01 e 2,0, respectivamente).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Em contraste com estes achados, uma análise *post-hoc* recente de um grande estudo prospectivo de coorte encontrou uma mortalidade para todas as causas mais baixa em doentes com DCV ansiosos (RR 0,7). Uma mortalidade mais alta só foi observada em doentes no pós-enfarte do miocárdio com função ventricular esquerda diminuída (RR 1,3), sugerindo efeitos opostos da ansiedade em diferentes subgrupos de doentes com DCV.¹¹⁰ Contudo, duas recentes meta-análises confirmaram que a ansiedade é um factor de risco independente na incidência de DC (RR 1,3)¹¹¹ e para eventos adversos no seguimento de um enfarte do miocárdio (RC 1,5 e 1,7, respectivamente).¹¹²

Hostilidade e ira

A hostilidade é um traço de personalidade, caracterizada por uma extensa experiência de desconfiança, raiva e ira e a tendência para se empenhar em relações sociais agressivas e mal ajustadas. Uma meta-análise recente confirmou que a ira e hostilidade estão associadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares tanto em populações saudáveis como com DCV (RR 1,2).¹¹³ A dificuldade em exprimir a ira pode ser de grande importância, uma vez que os doentes com DCV que suprimem a sua ira têm um risco aumentado de eventos cardíacos adversos (RC 2,9).¹¹⁴

Personalidade tipo D

Em contraste com os sintomas isolados de depressão e ansiedade, que muitas vezes ocorrem em crises, a personalidade de tipo D («*distressed*»= angustiada) envolve uma tendência duradoura para experimentar um espectro mais amplo de emoções negativas (afectividade negativa) e para inibir a sua autoexpressão em relação aos outros (inibição social). A personalidade de tipo D demonstrou predizer um pior prognóstico em doentes com DCV (RC 3,7), mesmo após ajustamento para sintomas depressivos, *stress* e ira.¹¹⁵

3.4.2 Agrupamento de factores psicossociais e mecanismos biocomportamentais

Na maioria das situações, os factores de risco psicossociais agrupam-se nos mesmos indivíduos e grupos. Por exemplo, tanto mulheres como homens com baixo estatuto sócio-económico e/ou com *stress* crónico têm maior probabilidade para serem deprimidos, hostis e isolados socialmente.^{116,117}

Os mecanismos que ligam os factores psicossociais a um aumento do risco de DCV incluem estilos de vida não saudáveis (tabagismo mais frequente, más escolhas alimentares, menos exercício físico), aumento da utilização dos serviços de saúde, e uma baixa adesão a recomendações para alterar comportamentos ou para medicação cardíaca.^{88,90,116-119} As barreiras financeiras aos cuidados de saúde também predizem efeitos negativos após enfarte do miocárdio.⁹¹

Para além do mais, os indivíduos e doentes com depressão e/ou *stress* crónico mostram alterações nas funções do sistema nervoso autónomo (incluindo uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca), no eixo hipotalâmico-hipofisário e noutros marcadores endócrinos, que afectam processos hemostáticos e inflamatórios, a função endotelial e a perfusão do miocárdio.^{117,118,120} O aumento do risco em doentes com depressão pode também ser parcialmente devido aos efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos.^{121,122}

3.4.3 Avaliação dos factores de risco psicossociais

A avaliação dos factores psicossociais em doentes e indivíduos com factores de risco para DCV é muito importante como meio de estratificação de esforços preventivos futuros consoante o perfil de risco individualizado do doente. Estão disponíveis em várias línguas e países medições estandardizadas da depressão, ansiedade, hostilidade, estatuto sócio-económico, apoio social, *stress* psicossocial e personalidade tipo D.^{115,123} Em alternativa, pode ser efectuada uma avaliação preliminar dos factores psicossociais na entrevista clínica com o médico, como se encontra detalhado na Tabela 6.

Tabela 6 Questões nucleares para a avaliação dos factores de risco psicossociais na prática clínica

Baixo estatuto sócio-económico	Qual é o seu nível de escolaridade?
	É um trabalhador manual?
Stress no trabalho e familiar	Sente falta de controlo em relação a cumprir as expectativas no emprego?
	A sua recompensa é inadequada em comparação com o esforço?
	Tem problemas sérios com o seu cônjuge?
Isolamento social	Vive sozinho?
	Sente a falta de um confidente?
Depressão	Sente-se em baixo, deprimido, sem esperança?
	Perdeu o interesse e o prazer de viver?
Ansiedade	Sente-se frequentemente nervoso, ansioso, no limite?
	Sente-se frequentemente incapaz de parar ou controlar as preocupações?
Hostilidade	Sente-se frequentemente indignado com pequenas coisas?
	Fica muitas vezes irritado com as maneiras das outras pessoas?
Personalidade tipo D	Em geral, sente-se mais vezes ansioso, irritável ou deprimido?
	Evita partilhar os seus pensamentos e sentimentos com outras pessoas?

Nada mais para além da escolaridade obrigatória e/ou uma resposta «sim» a uma ou mais questões indica um risco mais elevado que o avaliado com as ferramentas *SCORE* ou categorias de prioridade. A importância dos factores psicossociais no que diz respeito à qualidade de vida e aos resultados médicos deve ser discutida com os doentes, e deve ser considerada uma abordagem clínica mais individualizada (Secção 4.5). O rastreio da depressão por rotina não contribui para um melhor prognóstico cardíaco na ausência de alterações nos actuais modelos de cuidados de saúde cardiovasculares.¹²⁴

Informação actual mais importante

- Algumas meta-análises recentes mostraram que os sintomas de ansiedade e de personalidade do tipo D aumentam o risco de DCV e contribuem para agravar o resultado clínico.

Lacunas na evidência

- A evidência sobre o facto de rastreio de rotina de factores de risco psicossociais contribuir para menos eventos cardíacos futuros é limitada, porque o rastreio ainda não se inclui em modelos de cuidados de saúde melhorados.

3.5 Outros biomarcadores de risco

Mensagens chave

- Os novos biomarcadores têm apenas um valor adicional limitado quando adicionados à avaliação do risco pelo algoritmo *SCORE*.
- A PCR de alta sensibilidade e a homocisteína podem ser utilizadas em indivíduos com risco moderado de DCV.

Recomendações acerca de biomarcadores inflamatórios

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
A PCR de alta sensibilidade pode ser medida como parte de uma avaliação refinada do risco em doentes com um perfil de risco moderado ou pouco usual.	IIb ^c	B	Fraca	125
A PCR de alta sensibilidade não deve ser medida em indivíduos assintomáticos de baixo risco nem em doentes de alto risco para avaliar o risco de DCV a 10 anos.	III	B	Forte	126
O fibrinogénio pode ser medido como parte de uma avaliação refinada do risco em doentes com um perfil de risco moderado ou pouco usual.	IIb	B	Fraca	127
O fibrinogénio não deve ser medido em indivíduos assintomáticos de baixo risco nem em doentes de alto risco para avaliar o risco de DCV a 10 anos.	III	B	Forte	127

DCV= doença cardiovascular; PCR= proteína C-reactiva.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

Recomendações acerca de biomarcadores tromboticos

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
A homocisteína pode ser medida como parte de uma avaliação refinada do risco em doentes com um perfil de risco moderado ou pouco usual.	IIb	B	Fraca	128
A homocisteína não deve ser medida para monitorização da prevenção do risco de DCV.	III	B	Forte	128
A LpPLA2 pode ser medida como parte de uma avaliação refinada do risco em doentes com alto risco de recorrência de um evento aterotrombótico agudo.	IIb	B	Fraca	129

DCV= doença cardiovascular; PCR= proteína C-reactiva.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

Embora o número de potenciais novos marcadores de risco esteja sempre em crescimento a cada ano, este número reduz-se a um nível perto da unidade à medida que os candidatos passam pela classificação da evidência clínica. Os biomarcadores emergentes foram seleccionados a partir de dados publicados, no caso de terem sido testados como alternativas ou adicionais aos factores de risco clássicos, pela sua possibilidade de prever ou modificar a morbilidade ou mortalidade cardiovascular a 10 anos. Nestas recomendações apenas foram considerados biomarcadores circulantes, avaliáveis por métodos padronizados e validados (e identificados como factores de risco que vale a pena transpor para a prática clínica), num contexto de custo-efectividade para avaliação do risco individual na população geral.

Depois de serem retirados os novos biomarcadores com interesse no metabolismo da glicose, metabolismo lipídico, ou biomarcadores específicos de órgão, que estão incluídos nas secções específicas (ver secção 4), foram identificados dois grupos de biomarcadores sistémicos importantes para a avaliação do risco de DCV:

- Inflamatórios: PCRas, fibrinogénio.
- Trombóticos: homocisteína, fosfolipase A2 associada a lipoproteínas (LpPLA2).

3.5.1 Inflamatórios: proteína C reactiva de alta sensibilidade, fibrinogénio

A PCR de alta sensibilidade mostrou consistência em grandes estudos prospectivos como factor de risco que integra múltiplos factores metabólicos e inflamatórios de menor importância, mas subjacentes ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas instáveis, com uma magnitude de efeito equivalente à dos factores de risco clássicos. Este marcador foi utilizado em indivíduos com um nível moderado de risco segundo a avaliação clínica dos factores de risco *major* para DCV.^{125,126} Contudo, existem vários pontos fracos quando se inclui este novo biomarcador na avaliação do risco:

- Multiplicidade de factores de confusão: dependência de outros factores de risco *major* clássicos.

- Falta de precisão: estreita janela diagnóstica entre o nível de PCRas e o risco de DCV.
- Falta de especificidade: o mesmo nível de risco para outras causas não cardiovasculares de morbilidade e mortalidade (p.ex. outras doenças inflamatórias de baixo grau).
- Falta de relação dose-efeito ou casualidade entre as alterações do nível de PCRas e o risco de DCV.
- Falta de estratégias terapêuticas específicas ou agentes que actuem sobre a PCR circulante e mostrem redução na incidência de DCV.
- Elevado custo do teste quando comparado com os factores de risco biológicos clássicos (p.ex. glicemia e lipidemia).
- As mesmas afirmações são válidas para o fibrinogénio.¹²⁷

3.5.2 Trombóticos

Homocisteína

A homocisteína mostrou precisão como factor de risco independente para a DCV. A magnitude do efeito no risco é modesta, e por vezes a consistência falta, sobretudo devido a factores de confusão nutricionais, metabólicos (p.ex. insuficiência renal) e do estilo de vida.¹²⁸ Para além do mais, estudos experimentais utilizando vitaminas do complexo B para reduzir a homocisteína plasmática provaram ineficácia na redução do risco de DCV.¹²⁸ Juntamente com o custo do teste, a homocisteína mantém-se um marcador de «segunda linha» para a avaliação do risco de DCV.

Fosfolipase A2 associada a lipoproteínas

A LpPLA2 apareceu recentemente como um marcador com elevada consistência e precisão como factor de risco independente para rotura de placas e eventos aterotrombóticos. A magnitude do efeito no risco permanece modesta ao nível da população em geral; estão presentes limitações e viéses nos estudos. Para além do custo do teste, a LpPLA2 mantém-se um marcador de «segunda linha» para a avaliação do risco de DCV.¹²⁹

Informação actual mais importante

- Globalmente, os novos biomarcadores validados podem mostrar mais valor num contexto de prática especializada, avaliando o risco de DCV com mais precisão em subgrupos específicos de doentes com níveis de risco moderados, pouco usuais ou indefinidos (p.ex. doentes assintomáticos sem vários factores de risco *major* associados, mas com doenças metabólicas, inflamatórias ou endócrinas raras, ou com uma condição social associada a aterosclerose ou exibindo sinais de progressão aterosclerótica).

Lacunas que persistem na evidência

- É necessária, para os biomarcadores que já se encontram bem estabelecidos e para os novos que venham a surgir no futuro, a redefinição de subgrupos específicos (risco de DCV intermédio, indefinido ou pouco usual) que possam beneficiar mais da utilização destes biomarcadores, particularmente na prevenção primária precoce.

3.6 Métodos de imagem na prevenção da doença cardiovascular

Mensagem chave

- Os métodos de imagem podem ser importantes na avaliação do risco de DCV em indivíduos com risco moderado.

Recomendações acerca dos métodos de imagem

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
A medição da espessura íntima-média das carótidas e/ou a pesquisa de placas ateroscleróticas por ecodoppler carotídeo deve ser considerada para avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco moderado.	Ila	B	Forte	130-132
A medição do índice tornozelo-braço deve ser considerada para avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco moderado.	Ila	B	Forte	133-135
A tomografia computadorizada para visualização do cálcio coronário deve ser considerada para avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco moderado.	Ila	B	Fraca	136-138
O electrocardiograma de esforço pode ser considerado para avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco moderado (incluindo adultos sedentários que tenham pensado iniciar um programa de exercício vigoroso), particularmente quando é prestada atenção a marcadores que não o electrocardiograma, como a capacidade de esforço.	Ilb	B	Forte	46, 139, 140

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

As consequências da aterosclerose coronária podem ser avaliadas objectivamente de maneira não-invasiva utilizando uma grande variedade de técnicas como o electrocardiograma (ECG) de esforço, o ecocardiograma de stress ou a cintigrafia de perfusão miocárdica. Infelizmente, a morte súbita de causa cardíaca é para muitos indivíduos a primeira manifestação de DCV. A detecção de indivíduos assintomáticos mas doentes é essencial para um programa de prevenção.

Em qualquer nível de exposição a factores de risco, existe uma variação substancial na quantidade de aterosclerose. Esta variação na doença é provavelmente devida a susceptibilidade genética, combinações de diferentes factores de risco, e interacções entre factores genéticos e ambientais. Assim, a avaliação da doença subclínica pode ser útil para melhorar a previsão de risco para a DCV. Os exames não invasivos como o ecodoppler carotídeo, a tomografia computadorizada por feixes de electrões, a tomografia computadorizada multicorte, os índices de PA tornozelo-braço e as técnicas de imagem por ressonância magnética (RMN) oferecem potencial para a medição

directa ou indirecta e para a monitorização da aterosclerose em indivíduos assintomáticos, mas a relação custo-efectividade precisa de ser documentada.

3.6.1 Detecção precoce de doença cardiovascular em indivíduos assintomáticos por ressonância magnética

A ressonância magnética tem sido avaliada como meio de avaliação da estenose das artérias coronárias. Ainda existem dúvidas sobre o valor desta técnica.^{141,142} Actualmente, a sensibilidade, especificidade e robustez desta técnica não são suficientemente elevadas para efectuar rastreio de estenoses coronárias em indivíduos assintomáticos.

Recentemente, a RMN da parede coronária detectou sinais de remodelação positiva em doentes assintomáticos com aterosclerose subclínica, abrindo as portas a um novo campo de pesquisa na prevenção da DCV.¹⁴³ *In vitro*, a RMN pode diferenciar os componentes de placas carotídeas, aórticas e coronárias obtidas em autópsias.¹⁴⁴ Os rápidos melhoramentos técnicos actuais levaram à visualização a três dimensões dos vasos sanguíneos, o que permite a distinção *in vivo* das paredes de vasos «normais» e com lesões.¹⁴⁵ Actualmente, a RMN é uma promissora ferramenta de pesquisa, mas a sua utilização por rotina permanece limitada e ainda não é apropriada para identificar doentes com alto risco de DCV.¹⁴⁶

3.6.2 Score de cálcio coronário

As calcificações coronárias indicam aterosclerose das artérias coronárias.¹⁴⁷ Por outro lado, as artérias coronárias com lesões ateroscleróticas nem sempre apresentam necessariamente calcificações. A extensão das calcificações correlaciona-se com a extensão da carga total de placas coronárias.¹⁴⁷ A calcificação coronária não é indicadora de estabilidade nem de instabilidade de uma placa aterosclerótica.¹⁴⁸ Em doentes com SCA, a extensão das calcificações coronárias é mais pronunciada que em grupos controlo sem DC conhecida.¹⁴⁹ Para além do mais, o componente inflamatório tem sido considerado muito importante em doentes com SCA, sublinhando o conceito de avaliação da carga total de placas coronárias por quantificação da carga de cálcio coronário.¹⁵¹

A maioria dos dados científicos sobre a avaliação da presença e extensão da aterosclerose coronária calcificada estão relacionados com a utilização da «pontuação de Agatston».¹⁵²

Recentemente foi sugerido que a pontuação deveria ser substituída por variáveis volumétricas, como o volume total de cálcio (mm^3), massa de cálcio (mg), ou a densidade de cálcio (mg/mm^3). Para efeitos clínicos, ainda não se sabe se estas novas variáveis são superiores à pontuação de Agatston.¹⁵³ O valor do score pode ainda ser aumentado se a distribuição da idade e sexo por percentis também for tomada em consideração.¹⁵³

A presença de cálcio coronário não é equivalente à presença de estenose coronária significativa porque a sua especificidade no que diz respeito à presença de uma estenose $\geq 50\%$ é apenas de 50%. Recentemente, houve equívocos no que diz respeito ao cálcio coronário e à sua extrapolação para a DC, devido a uma mistura de definições: enquanto a presença de cálcio coronário prova a existência de uma «doença coronária» (aterosclerose coronária) – não reflecte necessariamente «DC», definida como uma estenose $\geq 50\%$.

Em contraste, a avaliação do cálcio coronário mostra um valor preditivo negativo muito alto: O score 0 de Agatston tem um valor preditivo negativo de quase 100% para a exclusão de estenose coronária significativa.¹⁵⁴ Contudo, estudos recentes questionaram o valor preditivo negativo do score de cálcio: a presença de este-

nose significativa na ausência de cálcio coronário é possível. É mais provável no contexto de angina instável ou de enfarte do miocárdio sem elevação de ST (NSTEMI) que no de angina estável, e ocorre mais frequentemente em doentes jovens.¹⁵⁵ Muitos estudos prospectivos mostraram a importância prognóstica da quantidade de cálcio coronário.¹⁵⁶

O score de Agatston é um marcador de risco independente no que diz respeito à extensão da DC¹⁵⁷ e ao impacto do prognóstico.¹⁵⁸ O *Rotterdam calcification study* mostrou que a série dos percentis mais elevados reflecte um aumento no risco de enfarte do miocárdio de 12 vezes – independentemente dos factores de risco clássicos – mesmo nos indivíduos idosos.¹⁵⁹

Embora a avaliação do cálcio seja amplamente utilizada nos dias de hoje, é especialmente indicada para doentes com risco moderado.¹³⁷ A exposição a radiações com as técnicas devidamente seleccionadas é ~ 1 mSv. Estudos recentes também mostraram que a angiografia coronária por tomografia computadorizada multicorte com níveis de radiação diminuídos é muito eficaz ao re-estratificar os doentes em grupos de alto e baixo risco pós-teste.¹⁶⁰

3.6.3 Ecodoppler carotídeo

Os estudos de base populacional mostraram uma correlação entre a gravidade da aterosclerose num território e o envolvimento de outras artérias.¹³⁰ Assim, a detecção precoce da doença arterial em indivíduos aparentemente saudáveis focou-se no território das artérias periféricas e nas artérias carótidas. A avaliação do risco utilizando o ecodoppler carotídeo centra-se na medição da espessura íntima-média (EIM) e na presença de placas e suas características.

A EIM é uma medição não apenas da aterosclerose precoce mas também da hipertrofia/hiperplasia do músculo liso, que pode estar relacionada com factores genéticos, hipertensão e esclerose relacionada com a idade.¹³² Embora haja um aumento gradual no risco cardiovascular à medida que a EIM aumenta, um valor $> 0,9$ mm é considerado anormal. Os indivíduos sem DCV conhecida mas com uma EIM aumentada têm um risco aumentado de eventos cardíacos e AVC. Embora o risco relativo de eventos seja ligeiramente menor após a correcção estatística para a presença dos factores de risco tradicionais, o risco mantém-se elevado para EIM elevadas.¹³⁰

Quando a EIM é utilizada para prever a incidência de um AVC subsequente, o risco é gradual mas não linear, com o risco a aumentar mais rapidamente nas EIM mais baixas que nas elevadas.¹³⁰ O risco de eventos cardíacos após 4 a 7 anos de seguimento em doentes sem DCV clínica inicialmente também tem uma relação não linear com a EIM.¹³¹

Uma placa é definida como uma estrutura focal na parte mais interna da parede do vaso com tamanho $\geq 0,5$ mm (ou $> 50\%$) da IM circundante, ou qualquer medição da EIM $\geq 1,5$ mm. As placas podem ser caracterizadas pelo seu número, tamanho, irregularidade e ecodensidade (ecogénica vs. calcificada). As placas estão relacionadas tanto com a doença coronária obstrutiva como com o risco de eventos cerebrovasculares. As placas ecogénicas implicam um risco aumentado de eventos cerebrovasculares quando comparadas com as placas calcificadas.

As características das placas avaliadas pelo ecodoppler carotídeo demonstraram ser preditivas de eventos cerebrais isquémicos subsequentes.¹³¹ Os doentes com placas ecogénicas estenóticas têm um risco muito mais elevado de eventos cerebrovasculares do que indivíduos com outros tipos de placas. O ecodoppler carotídeo é um método não invasivo para avaliar a aterosclerose subclínica.

A extensão da EIM carotídea é preditora independente de eventos cerebrais e coronários, mas parece ter maior poder preditivo em mulheres do que em homens. Consequentemente, o ecodoppler carotídeo pode adicionar informações para além da avaliação dos factores de risco tradicionais que podem ajudar a tomar decisões acerca da necessidade de iniciar tratamento médico em prevenção primária.

A rigidez arterial demonstrou um valor adicional na estratificação dos doentes. Um aumento na rigidez arterial está geralmente relacionado com lesões na parede arterial, como foi sugerido em doentes hipertensos.^{161,162}

3.6.4 Índice tornozelo-braço

O índice de PA tornozelo-braço (ITB) é um teste fácil de realizar e reprodutível para detectar doença aterosclerótica assintomática. Um ITB < 0,9 indica uma estenose $\geq 50\%$ entre a aorta e as artérias distais das pernas. Devido à sua aceitável sensibilidade (79%) e especificidade, um ITB < 0,90 é considerado um marcador fiável de DAP.¹³³ Um valor de ITB que indique DAP significativa dá um valor adicional ao exame médico, porque 50-89% dos doentes com ITB < 0,9 não têm a típica claudicação.¹³⁴ Em indivíduos assintomáticos com mais de 55 anos, um ITB < 0,9 pode ser encontrado em 12-27%. Mesmo numa população mais idosa (71-93 anos), um baixo ITB ainda identifica um subgrupo de maior risco de DC.

O ITB também é preditor de desenvolvimento futuro de angina, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, CABG, AVC, ou cirurgia carotídea.¹³⁵ O ITB está inversamente relacionado com o risco de DCV.¹⁶³

3.6.5 Fundoscopia

Foi demonstrado que a extensão da aterosclerose da artéria da retina se correlaciona com a extensão da aterosclerose das artérias coronárias e com os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e apoB.¹⁶⁴ Contudo, o seu lugar na avaliação do risco de doença vascular permanece incerto.

Informação actual mais importante

- O exame de ecodoppler vascular é razoável para a avaliação do risco em adultos assintomáticos com risco moderado.
- A medição das calcificações arteriais coronárias pode ser razoável para a avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco moderado.

Lacunas restantes na evidência

- O papel da tomografia computadorizada no rastreio em doentes assintomáticos necessita de mais investigação.
- Ainda não existem estudos prospectivos que provem o valor da digitalização do cálculo coronário (evidência de nível A).
- A ressonância magnética para detecção de placas vasculares pode ter interesse na avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos, mas os estudos ainda não são convincentes.

3.7 Outras doenças associadas a risco aumentado de doença cardiovascular

A aterosclerose é uma doença inflamatória em que mecanismos imunológicos interagem com factores de risco metabólicos iniciando, propagando e activando lesões nos vasos arteriais.¹⁷⁰ Várias doenças em que processos inflamatórios infecciosos ou não-infecciosos

Recomendações relacionadas com outras doenças com risco aumentado de doença cardiovascular

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Nos doentes com insuficiência renal crónica, os factores de risco têm de ser abordados da mesma maneira que nos indivíduos de muito alto risco	I	C	Forte	165, 166
Todos os doentes com apneia obstrutiva do sono devem ser submetidos a uma avaliação médica, incluindo estratificação e controlo do risco	Ila	A	Forte	167, 168
Todos os homens com disfunção eréctil devem ser submetidos a uma avaliação médica, incluindo estratificação e controlo do risco	Ila	B	Forte	169

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

determinam o quadro clínico estão associadas a uma taxa de eventos cardiovasculares aumentada. O conceito optimizado de prevenção nestas doenças não está estabelecido, e não existem estudos aleatorizados disponíveis sobre o prognóstico. A abordagem de todos os factores de risco parece aconselhável mesmo na ausência de estudos aleatorizados.

3.7.1 Gripe

As epidemias de gripe estão associadas a uma taxa aumentada de eventos cardiovasculares. A vacinação contra o vírus da gripe como uma medida preventiva a nível da população está associada a uma redução muito custo-efectiva dos eventos clínicos.¹⁷¹ A vacinação anual contra a gripe é recomendada para doentes com DCV conhecida.¹⁷²

3.7.2 Insuficiência renal crónica

A hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus são comuns em doentes com IRC. São factores de risco *major* para o desenvolvimento e progressão da disfunção do endotélio e da aterosclerose, e contribuem para a progressão da insuficiência renal – no entanto estes doentes costumam ser tratados menos intensamente que os doentes com função renal normal.¹⁶⁵ Os mediadores inflamatórios e promotores da calcificação estão aumentados e os inibidores da calcificação diminuídos na IRC, o que favorece a lesão e calcificação vascular.¹³⁶ A microalbuminúria aumenta o risco cardiovascular duas a quatro vezes. Uma TFG a diminuir é um indicador de risco aumentado de DCV e de mortalidade por todas as causas. Num grande estudo de coorte, a anemia, a TFG diminuída e a microalbuminúria foram associadas independentemente com a DCV e, quando todas estavam presentes, a DCV era comum e a sobrevida reduzida.¹⁷³

Existe uma associação quantitativa entre a diminuição da TFG e o risco cardiovascular: os doentes com insuficiência renal

moderada (estadio 3, TFG 30-59 mL/min/1,73 m²) têm um risco aumentado duas a quatro vezes em comparação com indivíduos sem IRC. O risco aumenta para quatro a dez vezes no estadio 4 (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²) e para 10 a 50 vezes no estadio 5 (IR terminal) (TFG < 15 mL/min/1,73 m² ou diálise).¹³⁶

A diminuição lipídica parece útil num vasto grupo de doentes com IRC avançada mas sem história de enfarte do miocárdio ou revascularização coronária: uma redução do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) de 0,85 mmol/L (33 mg/dL) com a toma diária de 20 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimibe reduziu a incidência de eventos *major*: enfarte do miocárdio não fatal, morte de causa coronária, AVC não hemorrágico ou qualquer procedimento de revascularização arterial.¹⁷⁴

3.7.3 Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por colapso parcial ou total, recorrente, das vias aéreas superiores durante o sono. Estima-se que afecte 9% das mulheres adultas e 24% dos homens adultos.¹⁷⁵ As manifestações repetitivas de actividade do sistema nervoso simpático, os picos de pressão arterial e o *stress* oxidativo provocados pela dor e hipoxemia episódica, associados a níveis aumentados de mediadores da inflamação promovem a disfunção do endotélio e a aterosclerose.¹⁷⁶ A AOS foi associada a um aumento relativo de 70% no risco de morbilidade e mortalidade cardiovasculares.¹⁷⁷ O risco está correlacionado com o índice de apneia/hipopneia em homens entre os 40 e os 70 anos.¹⁶⁷ O rastreio e tratamento da AOS em doentes com doença coronária crónica¹⁷⁸ e hipertensão pode resultar numa diminuição dos eventos e morte de causa cardíaca.¹⁶⁸

3.7.4 Disfunção eréctil

A disfunção eréctil (DE), definida como a incapacidade consistente de alcançar e manter uma erecção satisfatória para a actividade sexual, afecta até certo ponto 52% dos homens adultos entre os 40 e os 70 anos. Pode ser resultado de uma alteração psicológica, neurológica, hormonal, arterial ou cavernosa, ou de uma combinação desses factores.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ A DE tem uma elevada prevalência em indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovasculares e em indivíduos com DCV. A DE é um marcador de DCV e preditora de eventos futuros em homens de meia-idade e mais idosos, mas não para além do sugerido pela tabela de risco de Framingham.¹⁸²⁻¹⁸⁴ A modificação do estilo de vida e a terapêutica farmacológica para os factores de risco são eficazes na melhoria da função sexual em homens com DE.¹⁶⁹

3.7.5 Doenças autoimunes

3.7.5.1 Psoríase

A psoríase parece ser um factor de risco independente para o enfarte do miocárdio. A fisiopatologia da psoríase é caracterizada por um aumento da apresentação de antígenos, activação dos linfócitos T e das citocinas produzidas pelos linfócitos T-helper tipo 1, resultando no aparecimento de espessas placas vermelhas descamativas e, nalguns doentes, de artrites. A psoríase está também associada a marcadores de inflamação sistémica, como níveis aumentados de PCR. O risco de enfarte do miocárdio associado à psoríase é mais elevado em doentes jovens com psoríase grave, é atenuado com a idade, e mantém-se elevado mesmo após controlo dos factores de risco cardiovasculares tradicionais. Os doentes com psoríase grave têm um risco ainda maior de enfarte do miocárdio do que os doentes com psoríase ligeira, o que é consistente com a hipótese de um

aumento da actividade imunitária na psoríase estar relacionada com um risco mais elevado de enfarte do miocárdio e morte de causa cardiovascular.^{185,186}

3.7.5.2 Artrite reumatóide

Os doentes com artrite reumatóide têm duas vezes maior probabilidade de vir a ter um enfarte do miocárdio que a população em geral. Também têm uma mortalidade mais elevada após enfarte do miocárdio, que só parcialmente explica a sua diminuição da esperança de vida (5 a 10 anos menor que a de indivíduos sem a doença). O risco de DCV está aumentado mesmo em fases precoces da doença, e este excesso de risco para além dos parâmetros de risco tradicionais está provavelmente relacionado com a inflamação sistémica e um estado pró-trombótico.

A modificação dos factores de risco tradicionais através de alterações no estilo de vida, incluindo modificações dietéticas, cessação tabágica, aumento do exercício físico diário, e a terapêutica farmacológica apropriada podem ter grande importância na redução do risco em indivíduos com psoríase ou artrite reumatóide.

Estudos observacionais não-aleatorizados relataram reduções nas taxas de eventos vasculares e de morte de causa cardiovascular em doentes com artrite reumatóide ou psoríase em tratamento com metotrexato semanal em doses de 10 a 20 mg.^{187,188}

3.7.5.3 Lúpus eritematoso sistémico

O lúpus eritematoso sistémico está associado a disfunção endotelial e a um risco aumentado de DC que não é totalmente explicado pelos factores de risco clássicos.

A inflamação sistémica crónica em doentes com lúpus eritematoso resulta numa disfunção microvascular coronária, com alterações no fluxo total de sangue do miocárdio e na reserva coronária. A disfunção microvascular coronária é um marcador precoce de aterosclerose coronária acelerada e pode contribuir para o aumento da morbilidade e mortalidade cardiovascular nestes doentes.¹⁸⁹

3.7.6 Periodontite

A periodontite está associada a disfunção endotelial, aterosclerose e risco aumentado de enfarte do miocárdio e AVC. No entanto há factores de confusão, tais como um baixo estatuto sócio-económico e o tabagismo, que provavelmente têm um papel causal importante. A periodontite pode ser considerada um indicador de risco de uma saúde cardiovascular globalmente diminuída e o seu tratamento está indicado para além do controlo dos factores de risco cardiovasculares subjacentes.¹⁹⁰

3.7.7 Doença vascular pós exposição a radiações

A incidência de doença cardíaca isquémica e AVC encontra-se aumentada muitos anos depois da exposição a radiações para o tratamento de linfomas, cancro da mama, assim como para cancros da cabeça e pescoço.^{191,192}

A partir de estudos descritivos, as lesões exibem características típicas de aterosclerose, incluindo acumulação lipídica, inflamação e trombose.¹⁹³ Os doentes expostos a radiações devem fazer um grande esforço para otimizar o seu perfil de factores de risco. A utilização de estatinas pode ser uma medida fundamentada.

3.7.8 Doença vascular pós transplantação

A vasculopatia do aloenxerto cardíaco é a principal causa de morbilidade e mortalidade tardias nos doentes receptores de trans-

plante cardíaco. Embora seja devida a um processo complexo e multifactorial, com mecanismos patogénicos imunológicos e não imunológicos, a abordagem da vasculopatia do enxerto cardíaco tem consistido na modificação dos factores de risco tradicionais subjacentes e na optimização da imunossupressão. Entre os factores de risco importantes não imunológicos incluem-se a hiperlipidemia, hipertensão, diabetes mellitus e a hiperhomocisteinemia. A administração de estatinas melhora a disfunção do endotélio, atrasa o desenvolvimento da vasculopatia do aloenxerto cardíaco, e beneficia a sobrevivência.¹⁹⁴

Informação actual mais importante

- O tratamento da periodontite melhora a disfunção do endotélio, um dos sinais mais precoces de aterosclerose.

Lacunas restantes na evidência

- Não existem estudos aleatorizados excepto em doentes com doença vascular pós transplantação.

4. Como deve ser efectuada a prevenção da doença cardiovascular?

4.1 Princípios para mudar o comportamento

Mensagem chave

- Os métodos cognitivo-comportamentais são eficazes no auxílio da adopção de estilos de vida saudáveis.

Recomendações para mudanças do comportamento

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
São recomendadas estratégias cognitivo-comportamentais estabelecidas (p.ex. entrevista motivacional) de modo a facilitar as alterações ao estilo de vida	I	A	Forte	195, 196
Devem ser envolvidos profissionais de saúde especializados (p.ex. enfermeiras, dietistas, psicólogos, etc) sempre que for necessário e exequível	Ila	A	Forte	185, 197, 198
Em indivíduos com risco muito elevado de DCV são recomendadas intervenções multicomponentes, que integrem educação sobre estilos de vida saudáveis e recursos médicos, treino de exercício, controlo do stress e aconselhamento sobre factores de risco psicossociais	I	A	Forte	195, 197, 199, 200

DCV= doença cardiovascular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.1.1 Introdução: porque é que as pessoas sentem dificuldade em alterar o seu estilo de vida?

O «estilo de vida» é geralmente baseado em padrões de comportamento estabelecidos no tempo. Estes padrões são modelados durante a infância e adolescência através de uma interacção entre factores genéticos e ambientais, e são mantidos ou até promovidos pelo ambiente social do indivíduo quando adulto. Consequentemente, podem ser observadas diferenças bem marcadas nos comportamentos para a saúde entre indivíduos mas também entre grupos sociais. Para além do mais, estes factores impedem a capacidade de adoptar estilos de vida mais saudáveis, tal como conselhos confusos ou complexos dos prestadores de cuidados médicos. Um aumento da consciencialização sobre estes factores facilita a empatia e o aconselhamento (conselhos simples e explícitos), facilitando também as alterações do comportamento.

4.1.2 Comunicação eficaz e estratégias cognitivo-comportamentais como medidas favoráveis a mudanças no estilo de vida

Uma interacção positiva e amigável é uma ferramenta poderosa para aumentar a capacidade individual de lidar com a doença e aderir às modificações de estilo de vida recomendadas e à utilização de medicamentos. O apoio social providenciado pelos prestadores de cuidados pode ter importância para ajudar os indivíduos a manter hábitos saudáveis e a seguir os conselhos médicos. É especialmente importante explorar as experiências, pensamentos e preocupações, conhecimento prévio e circunstâncias do dia-a-dia individuais de cada doente. O aconselhamento individualizado é essencial para evocar e conseguir a motivação e compromisso do doente. A tomada de decisões deve ser partilhada entre o prestador de cuidados e o doente (incluindo também o cônjuge e família do doente) na maior medida possível, assegurando assim o envolvimento activo do indivíduo e da sua família nas mudanças do estilo de vida e na adesão à terapêutica. A utilização dos seguintes princípios de comunicação facilitará o tratamento e prevenção da DCV (Quadro 7).

Quadro 7 Princípios de comunicação eficazes para facilitar mudanças do comportamento

- Estar tempo suficiente com o indivíduo para criar uma relação terapêutica – alguns minutos a mais podem fazer a diferença.
- Reconhecer a opinião pessoal do indivíduo sobre a sua doença e os factores contribuintes.
- Encorajar a expressão das preocupações e motivos de ansiedade, e a autoavaliação da motivação para mudanças do estilo de vida e as hipóteses de sucesso.
- Falar com o indivíduo na sua própria linguagem e apoiar qualquer melhoria no estilo de vida.
- Colocar questões para verificar se o indivíduo percebeu o conselho e se tem algum apoio que seja requerido para o seguir.
- Reconhecer que a modificação de hábitos de longa data pode ser difícil e que uma mudança gradual mas contínua é muitas vezes mais permanente que uma mudança rápida.
- Aceitar que os indivíduos podem necessitar de apoio durante muito tempo e que podem ser necessários esforços repetidos para encorajar e manter as mudanças no estilo de vida em muitos indivíduos.
- Ter a certeza que todos os profissionais de saúde envolvidos providenciam informações consistentes.

Quadro 8 «Dez passos estratégicos» para melhorar o aconselhamento sobre mudanças comportamentais²⁰³

1. Desenvolver uma aliança terapêutica.
2. Aconselhar todos os indivíduos em risco ou com manifestações de doença cardiovascular.
3. Ajudar os indivíduos a perceber a relação entre o seu comportamento e a saúde.
4. Ajudar os indivíduos a avaliar as barreiras às modificações no comportamento.
5. Obter dos indivíduos um compromisso sobre a sua mudança de comportamento.
6. Envolver os indivíduos na identificação e selecção dos factores de risco a modificar.
7. Utilizar uma combinação de estratégias incluindo o reforço da capacidade do indivíduo para mudar.
8. Desenhar um plano de modificação do estilo de vida.
9. Envolver outros elementos da equipa dos cuidados de saúde sempre que possível.
10. Monitorizar os progressos através de contactos durante o seguimento.

Para além do mais, os prestadores de cuidados podem construir estratégias cognitivo-comportamentais para avaliar os pensamentos, atitudes e crenças dos indivíduos no que diz respeito à sua percepção da capacidade para alterar o comportamento, assim como o contexto ambiental em que as tentativas de mudança são feitas, e subsequentemente para manter a mudança no estilo de vida. As intervenções comportamentais como a «entrevista de motivação»²⁰¹ aumentam a motivação e a auto-eficácia.¹⁹⁶ Tentativas anteriores fracassadas de alterações do comportamento muitas vezes resultam numa eficácia inferior para alterações futuras que muitas vezes levam a novo fracasso. Um passo importante para tornar uma experiência negativa anterior numa positiva é a proposta de objectivos realistas; fixar objectivos em combinação com a auto-monitorização do comportamento escolhido são as principais ferramentas necessárias para obter um resultado positivo.²⁰² Por sua vez, isto aumentará a auto-eficácia para o comportamento escolhido; posteriormente, podem ser fixados novos objectivos. Avançar com pequenos passos consecutivos é um dos pontos fundamentais da modificação de um comportamento a longo prazo.²⁰² A maneira de transmitir informações relevantes deve ser sensível aos pensamentos e emoções individuais dos doentes. Como é uma aptidão clínica específica, o treino de comunicação é importante para os profissionais da saúde.

Os seguintes «Dez passos estratégicos» mostraram melhorar o aconselhamento sobre mudanças comportamentais com eficácia (Quadro 8).²⁰³

4.1.3 Intervenções comportamentais multimodais

Combinando o conhecimento e as aptidões dos clínicos (como os médicos, enfermeiras, psicólogos, especialistas em nutrição, reabilitação cardíaca e medicina desportiva) em intervenções comportamentais multimodais, os efeitos preventivos podem ser optimizados.^{35,202,204,205}

As intervenções comportamentais multimodais são especialmente recomendadas para indivíduos com risco muito elevado e para indivíduos com manifestações clínicas de DCV. Estas intervenções

incluem a promoção de estilos de vida saudáveis através de mudanças comportamentais incluindo a nutrição, treino de exercício físico, treino de relaxamento, controlo do peso e programas de cessação tabágica para fumadores resistentes.²⁰⁴ Estas melhoram a maneira de reagir à doença e melhoram a adesão à medicação prescrita, os esforços para modificar o comportamento e o prognóstico cardíaco.^{195,197,198}

Os factores de risco psicossociais (stress, isolamento social, emoções negativas) que podem agir como barreiras para as mudanças do comportamento devem ser direccionadas para sessões individualizadas ou de aconselhamento em grupo.^{195,204} As intervenções mais extensivas / mais longas, segundo a evidência, podem levar a melhores resultados a longo prazo no que diz respeito a mudanças do comportamento e efeitos somáticos^{195,202} Os indivíduos com baixo estatuto sócio-económico, mais idosos, ou do sexo feminino podem necessitar de programas individualizados de modo a cumprir as suas necessidades específicas no que diz respeito à informação e ao apoio emocional.^{202,206}

Informação actual mais importante

- A evidência confirmou que as estratégias cognitivo-comportamentais são componentes essenciais de intervenções cujo objectivo é a alteração do estilo de vida.

Lacunas restantes na evidência

- A evidência para determinar que intervenções são mais eficazes em grupos específicos (p. ex. jovens-idosos, homens-mulheres, estatuto sócio-económico alto-baixo) é limitada.

4.2 Tabagismo

Mensagens chave

- A modificação do comportamento dos fumadores é uma pedra angular da melhoria da saúde cardiovascular.
- As medidas de saúde pública incluindo a proibição de fumar são cruciais para a percepção pública do tabagismo como um importante risco para a saúde.

Recomendações sobre tabagismo

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Todas as formas de tabagismo são factores de risco fortes e independentes de DCV e têm de ser evitadas	I	B	Forte	207, 208
A exposição ao tabagismo passivo aumenta o risco de DCV e tem de ser evitada	I	B	Forte	209, 210
Os jovens têm de ser encorajados a não começar a fumar.	I	C	Forte	211
Devem ser dados conselhos a todos os fumadores para deixar de fumar e oferecido apoio.	I	A	Forte	212, 213

DCV= doença cardiovascular.
^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência.
^cReferências.

4.2.1 Introdução

O tabagismo é a causa conhecida de um grande número de doenças e é responsável por 50% de todas as mortes evitáveis em fumadores,

metade destas devidas a DCV. O tabagismo está associado a um risco aumentado de todos os tipos de DCV-DC, AVC isquémico, DAP e aneurisma da aorta abdominal. De acordo com as estimativas do SCORE, o risco cardiovascular fatal a 10 anos é aproximadamente o dobro em fumadores. Contudo, enquanto o risco relativo de enfarte do miocárdio em fumadores com mais de 60 anos é duplo, o risco relativo em fumadores com menos de 50 anos é cinco vezes superior ao dos não fumadores.^{214,215}

Embora a percentagem de fumadores esteja a diminuir na Europa, ainda é muito comum entre indivíduos com pouca escolaridade; e têm sido observadas assimetrias cada vez maiores relacionadas com a escolaridade nas taxas de cessação tabágica em muitos países Europeus nos anos mais recentes.^{214,216,217} Na pesquisa EUROASPIRE III, 30% dos participantes eram fumadores até a altura do seu evento coronário, e esta percentagem diminuiu para metade após uma mediana de 1,5 anos. A pesquisa também demonstrou que o tratamento baseado na evidência para a cessação tabágica estava a ser subutilizado.³³

Historicamente, o tabagismo era um hábito maioritariamente de homens, mas nos anos mais recentes as mulheres alcançaram ou até ultrapassaram o nível de tabagismo dos homens em várias regiões.^{215,218} O risco associado ao tabagismo é proporcionalmente maior nas mulheres que nos homens. Isto pode estar relacionado com diferenças no metabolismo da nicotina, uma vez que as mulheres metabolizam a nicotina mais depressa que os homens, especialmente as mulheres que tomam contraceptivos orais,²¹⁹ com possíveis efeitos no tabagismo compensador.

4.2.2 Dosagem e tipo

O risco associado ao tabagismo está principalmente relacionado com a quantidade do consumo diário de tabaco e mostra claramente uma relação dose-efeito sem limite inferior para os efeitos adversos.²²⁰ A duração também tem um papel, e embora os cigarros sejam os mais comuns, todos os tipos de tabaco, incluindo os cigarros de «baixo teor de alcatrão» (*low tar* ou *light*), cigarros com filtro, charutos e cachimbos são prejudiciais.²²¹ O tabagismo é nocivo, independente da maneira como é fumado, incluindo cachimbos de água.^{221,222} O fumo do tabaco é mais prejudicial quando inalado, mas os fumadores que dizem não inalar o fumo (p.ex. fumadores de cachimbo) também têm um risco aumentado de DCV.^{211,220} Também o tabaco sem fumo está associado a um pequeno mas estatisticamente significativo aumento do risco de enfarte do miocárdio e de AVC.²²³

4.2.3 Tabagismo passivo

A evidência acumulada demonstra que o fumo passivo aumenta o risco de DC, com um risco relativo superior ao que seria de esperar.^{209,224,225} Um não fumador que viva com um cônjuge fumador tem um risco de DCV 30% superior,²²⁴ e a exposição no local de trabalho está associada a um aumento de risco similar.²²⁶ Devido à elevada incidência de DC e à ampla exposição ao fumo do tabaco ambiental, é esperado um grande benefício para a saúde resultante da redução do fumo do tabaco ambiental. De facto, as proibições recentemente impostas em diferentes regiões levaram a uma diminuição significativa da incidência do enfarte do miocárdio.²¹⁰ Assim sendo, a exposição ambiental ao fumo do tabaco deve ser minimizada tanto em indivíduos assintomáticos como em indivíduos com DC.

4.2.4 Mecanismos pelos quais o fumo de tabaco aumenta o risco

Embora os mecanismos exactos através dos quais o tabagismo aumenta o risco de doença aterosclerótica não estejam completamente

compreendidos, é claro que o tabaco aumenta tanto o desenvolvimento da aterosclerose como a ocorrência sobreposta de fenómenos trombóticos. Os mecanismos têm vindo a ser elucidados por estudos de coorte observacionais, observações experimentais e estudos laboratoriais em humanos e animais,^{225,227-229} que apontam para o efeito do tabaco sobre a função endotelial,^{230,231} processos oxidativos,²³² função plaquetária²³³, fibrinólise, inflamação²³⁴⁻²³⁸ e modificação dos lípidos e função vasomotora. As espécies reactivas de oxigénio – radicais livres – presentes no fumo inalado causam oxidação das LDL plasmáticas; as LDL oxidadas activam o processo inflamatório na íntima das artérias através da estimulação da adesão de monócitos à parede dos vasos, resultando num aumento da aterosclerose.^{232,239-242} Em estudos experimentais, vários destes efeitos são totalmente ou parcialmente reversíveis num curto período de tempo.^{243,244} Uma resposta bifásica do risco de DCV à cessação tabágica é assim compatível com os efeitos duplos do tabagismo – efeitos agudos e reversíveis na hemóstase e estabilidade da placa e um efeito mais prolongado na formação da placa. Pensa-se que a formação das placas não é completamente reversível e portanto que os fumadores nunca atinjam o nível de risco dos não fumadores no que diz respeito à DCV. A evidência actual sugere que a exposição à nicotina tem apenas efeitos mínimos no processo aterosclerótico,^{227,245} e a terapêutica de substituição nicotínica não mostrou efeitos adversos na evolução de doentes com doença cardíaca.^{246,247}

4.2.5 Cessação tabágica

Os benefícios da cessação tabágica têm sido extensivamente relatados.^{1,37,248} Algumas das vantagens são quase imediatas; outras demoram mais tempo. O estudo de indivíduos sem DCV conhecida mostra que o risco dos ex-fumadores é moderado, entre o dos fumadores actuais e o dos que nunca fumaram.²⁴⁸ Deixar de fumar depois de um enfarte do miocárdio é potencialmente a mais eficaz de todas as medidas preventivas: uma revisão sistemática e uma meta-análise de 20 estudos de coorte sobre cessação tabágica após enfarte do miocárdio mostraram uma redução da mortalidade de 0,64 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,58-0,71] comparada com a dos que continuam fumadores.²⁴⁹ O benefício de mortalidade foi consistente para o sexo, duração do seguimento, local do estudo e período de tempo. O risco reduz rapidamente após cessação tabágica, com uma redução significativa da morbilidade relatada nos primeiros 6 meses.²⁵⁰ A evidência de ensaios aleatorizados também apoia o efeito benéfico da cessação tabágica.^{251,252} A evidência também aponta para o risco de DCV se aproximar do risco dos nunca-fumadores entre 10 a 15 anos, sem contudo chegar exactamente ao mesmo nível.²⁴⁸

A redução tabágica não pode de modo geral ser recomendada como alternativa à cessação tabágica devido ao «fumo compensatório» para evitar os sintomas de abstinência de nicotina, o que causa uma má redução desproporcionadamente inferior à assumida. A redução tabágica não mostrou aumentar a probabilidade de uma futura cessação tabágica, mas há quem advogue a redução tabágica assistida com terapêutica de substituição em fumadores incapazes ou não dispostos a parar.^{11,253}

A cessação tabágica deve ser encorajada em todos os fumadores (Quadro 9). Não existe limite de idade para os benefícios da cessação tabágica. Os não-fumadores com risco elevado e os doentes com DCV conhecida devem ser aconselhados acerca dos efeitos do fumo passivo e recomendados a evitar a exposição. As medidas de saúde pública como a proibição de fumar, as taxas sobre o tabaco e as campanhas nos *media* são auxiliares eficientes na prevenção do tabagismo e no apoio à cessação tabágica.

Quadro 9 Os «Cinco As» para uma estratégia de cessação tabágica na prática clínica

ASK: (abordar)	Faça perguntas sistematicamente sobre os hábitos tabágicos em cada oportunidade.
ADVISE: (aconselhar)	Estimule inequivocamente todos os fumadores para deixarem de fumar.
ASSESS: (avaliar)	Determine o grau de dependência do indivíduo e a sua disposição para deixar de fumar.
ASSIST: (ajudar)	Acorde numa estratégia de cessação tabágica, incluindo a fixação de uma data para parar, aconselhamento comportamental e apoio farmacológico.
ARRANGE: (acompanhar)	Defina um programa de seguimento.

Terapêuticas de cessação tabágica

Deixar de fumar é um processo complexo e difícil porque o hábito causa uma forte dependência tanto farmacológica como psicológica. O preditor mais importante do sucesso da cessação tabágica é a motivação, que pode ser aumentada com assistência profissional. O conselho firme e explícito do médico de que o indivíduo deve deixar completamente de fumar é importante para desencadear o processo de cessação tabágica e aumentar a probabilidade de sucesso (OR 1,66; IC 95%: 1,42-1,94).^{225,254} O impulso para a cessação tabágica é particularmente forte na altura do diagnóstico de DCV e em conjunção com um tratamento invasivo como uma CABG, angioplastia coronária transluminal percutânea, ou cirurgia vascular. A avaliação da disposição do indivíduo em relação a tentar parar, uma breve repetição dos riscos cardiovasculares e outros riscos para a saúde, e a confirmação de um plano específico com um programa de seguimento são os primeiros passos decisivos do breve aconselhamento inicial na prática clínica (Figura 7).

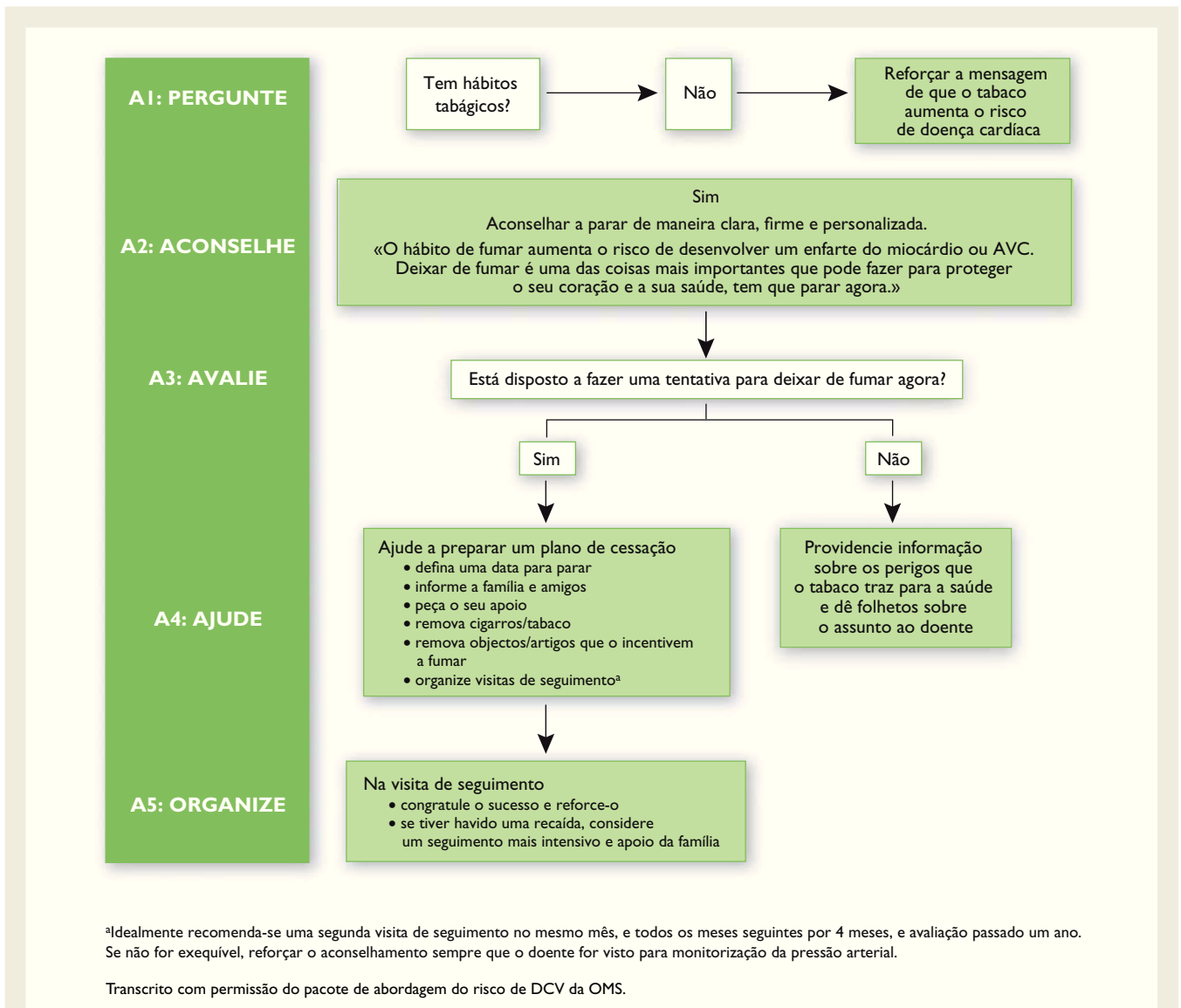


Figura 7 Algoritmo modificado para a cessação tabágica da Organização Mundial de Saúde (OMS)

A cessação tabágica iniciada durante o internamento hospitalar deve continuar por um período prolongado após a alta de modo a aumentar a taxa de sucesso.²⁵⁵ Uma história de hábitos tabágicos que inclua o consumo diário de tabaco e o grau de dependência (normalmente avaliado pelo teste de Fagerström²⁵⁶) deve guiar o grau de apoio e ajuda farmacológica. Os fumadores devem ser avisados acerca do ganho de peso esperado (em média 5 kg) e que os benefícios da cessação tabágica ultrapassam em muito os riscos do ganho de peso.

4.2.6 Ajuda farmacológica

A maioria das pessoas que para de fumar deixa sem ajuda. Contudo, os auxiliares farmacológicos têm melhorado consistentemente as taxas de cessação. Consequentemente, para além dos conselhos e encorajamento, a terapêutica de substituição da nicotina (TSN) e, nalguns casos, a vareniclina ou a bupropiona devem ser utilizadas para auxiliar a cessação. A TSN, vareniclina ou bupropiona devem ser normalmente prescritas como parte de um tratamento de contingência para a abstinência, no qual o fumador se compromete a deixar de fumar numa data indicada.²⁵³ A TSN nas formas de pastilha de mascar, sistemas transdérmicos (adesivos) de nicotina *spray* nasal, inalador, ou comprimidos sublinguais tem sido amplamente usada para ajudar pessoas que deixam de fumar a ultrapassar as difíceis semanas ou meses iniciais após cessação tabágica.²²⁵ Todas as formas disponíveis de TSN são eficazes: numa revisão sistemática, a OR para a abstinência com TSN vs. controlo foi de 1,58 (IC 95%:1,50-1,66).²¹³ A utilização dos adesivos de nicotina foi testada com sucesso, sem efeitos adversos, em doentes com DC.²⁵⁷ O antidepressivo bupropiona ajuda na cessação tabágica a longo prazo com uma eficácia semelhante à TSN. Uma meta-análise de 36 ensaios que compararam taxas de cessação a longo prazo utilizando bupropiona vs. controlo mostrou uma taxa de sucesso relativo de 1,69 (IC 95%: 1,53-1,85), embora a evidência de um efeito adicional da combinação da bupropiona com TSN fosse insuficiente.²⁵⁸

O agonista parcial do receptor da nicotina vareniclina demonstrou aumentar as hipóteses de sucesso da cessação tabágica a longo prazo entre duas e três vezes quando comparado com tentativas de cessação sem assistência farmacológica, incluindo em doentes com DCV.^{259,260} Os ensaios sugeriram um benefício modesto da vareniclina sobre a TSN e a bupropiona.^{258,261} Os efeitos secundários são raros, mas devido a ligações a efeitos adversos graves, incluindo humor depressivo, agitação e ideação suicida, deve ser colhida uma história psiquiátrica e avaliado o risco de suicídio antes da prescrição. A morbilidade actual ou a apreensão podem sugerir o aconselhamento para a cessação, adiando outros medicamentos para além da TSN. Uma meta-análise baseada em 14 ECAs incluindo 8216 doentes indicou um pequeno mas significativo aumento do risco de eventos cardiovasculares associado à utilização da vareniclina.²⁶² Depois disso, a *European Medicines Agency* anunciou que o pequeno aumento do risco de eventos cardiovasculares associado à vareniclina não excede o valor dos benefícios do medicamento no que diz respeito ao auxílio na cessação tabágica.²⁶³ A citisina, um agonista parcial do receptor da nicotina de baixo custo, disponível nalguns países Europeus, também parece aumentar as probabilidades de deixar de fumar, mas a evidência existente não é conclusiva.²⁶⁴

O antidepressivo nortriptilina e o fármaco antihipertensor clonidina auxiliam a cessação tabágica,^{258,265} mas, devido aos seus efeitos secundários, são escolhas de segunda linha. Todas as terapêuticas farmacológicas de cessação tabágica devem ser utilizadas num período de curto prazo uma vez que não existem dados sobre a segurança e eficácia a longo prazo.

4.2.7 Outras intervenções para a cessação tabágica

As intervenções comportamentais, tanto a nível individual como em grupo são eficazes para ajudar os fumadores a deixar de fumar.^{225,266-268} O apoio do cônjuge e da família é muito importante. Juntar outros membros da família que fumem de modo a deixarem de fumar em conjunto com o doente é uma grande ajuda. Os médicos e prestadores de cuidados devem dar o exemplo, não fumando. Não existe evidência consistente de que a acupunctura, acupressura, terapia laser, hipnoterapia ou a electroestimulação sejam eficazes na cessação tabágica.²⁶⁹

Informação actual mais importante

- Nova evidência sobre os efeitos na saúde do tabagismo passivo reforça as recomendações sobre o tabagismo passivo.

Lacunas restantes na evidência

- Auxiliares da cessação tabágica mais eficazes, seguros e económicos.

4.3 Nutrição

Mensagens chave

- Uma dieta saudável tem as seguintes características:

Quadro 7 Princípios de comunicação eficazes para facilitar mudanças do comportamento

- Os ácidos gordos saturados devem corresponder a menos de 10% do aporte energético total, sendo substituídos por ácidos gordos polinsaturados.
- Ácidos gordos *trans*: tão poucos quanto possível, preferencial nenhum aporte de comida processada, e menos de 1% da energia total como proveniência de origem natural.
- < 5 g de sal por dia.
- 30-45 g de fibra por dia, de produtos integrais, fruta e vegetais.
- 200 g de fruta por dia (2 a 3 peças).
- 200 g de vegetais por dia (2 a 3 porções).
- Peixe pelo menos duas vezes por semana, uma das quais pode ser peixe rico em ácidos gordos.
- O consumo de bebidas alcoólicas deve ser limitado a 2 copos por dia (20 g/dia de álcool) para os homens e 1 copo por dia (10 g/dia de álcool) para as mulheres.

- O aporte energético deve ser limitado à quantidade de energia para manter (ou obter) um peso saudável, i.e. um IMC < 25 kg/m².

Recomendações acerca de nutrição

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Uma dieta saudável é recomendada como sendo a pedra angular da prevenção da DCV.	I	B	Forte	270-276

DCV= doença cardiovascular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

- Em geral, ao seguir as regras de uma dieta saudável, não há necessidade de suplementos dietéticos.

4.3.1 Introdução

É sabido que os hábitos dietéticos influenciam o risco cardiovascular, quer por um efeito sobre os factores de risco como o colesterol sérico, PA, peso corporal e diabetes, quer por um efeito independente desses factores de risco. Uma dieta saudável também reduz o risco de outras doenças crónicas como o cancro. A maioria da evidência sobre a relação entre nutrição e doença cardiovascular é baseada em estudos observacionais. O impacto da dieta pode ser estudado a diferentes níveis. A maneira mais detalhada é olhando para nutrientes específicos. Sob ponto de vista dos alimentos ou grupos alimentares é outra maneira de avaliar a dieta, mais facilmente transposta para recomendações dietéticas. Finalmente, existe um interesse crescente em padrões dietéticos, dos quais a dieta mediterrânica é o mais estudado. A abordagem ao padrão dietético pode ser vista como o equivalente na mudança da avaliação de um único factor de risco para a avaliação de perfis de risco global. Uma publicação recente da EHN providencia uma extensa revisão sobre a dieta e a DCV.²⁷⁷

4.3.2 Nutrientes

Os nutrientes de interesse no que diz respeito à DCV são os ácidos gordos (que afectam sobretudo os níveis de lipoproteínas), minerais (que afectam principalmente a PA), vitaminas e fibras.

4.3.2.1 Ácidos gordos

Na prevenção da DCV através de alterações dietéticas, o conteúdo lipídico e a composição de ácidos gordos da dieta têm sido o foco de atenção desde os anos 50. Na prevenção, a composição em ácidos gordos da dieta é mais importante que o conteúdo lipídico total. O nosso conhecimento dos efeitos das subclasses de ácidos gordos (saturados, monoinsaturados e polinsaturados) assim como de ácidos gordos específicos dentro dessas subclasses (p.ex. ácidos gordos *n-3* e *trans*) sobre diferentes fracções lipoproteicas do sangue melhorou consideravelmente.

Ácidos gordos saturados

Em 1965, Keys *et al.*²⁷⁸ descreveram como a substituição das gorduras saturadas na dieta por ácidos gordos insaturados baixava os níveis séricos de colesterol total. Dado o efeito nos níveis de colesterol séricos, é plausível um impacto na ocorrência de DCV. Contudo, após mais de 40 anos de pesquisa, o impacto da ingestão de ácidos gordos saturados na ocorrência de DCV ainda é debatido. Recentemente, uma meta-análise de estudos de coorte não mostrou um aumento no risco relativo de DC ou DCV com uma ingestão mais elevada de gorduras saturadas,²⁷⁹ embora possam ter havido vários componentes metodológicos a explicar este resultado nulo.²⁸⁰ Um número de estudos ajustou o efeito dos ácidos gordos saturados sobre a DCV para os níveis de colesterol séricos – um exemplo de sobreajustamento. Outro aspecto importante é qual o nutriente que vai substituir os ácidos gordos saturados. A evidência a partir de estudos epidemiológicos, clínicos e mecanicistas é consistente revelando que o risco de DC é reduzido em 2 a 3% quando 1% do aporte energético por ácidos gordos saturados é substituído por ácidos gordos polinsaturados. Não se verificou o mesmo com a substituição por hidratos de carbono e ácidos gordos monoinsaturados.²⁷⁰ Assim, a diminuição da ingestão de ácidos gordos saturados para um máximo de 10% da energia total, substituindo-os por ácidos gordos polinsaturados mantém-se importante na prevenção dietética da DCV.

Ácidos gordos insaturados

Os ácidos gordos monoinsaturados têm um efeito favorável nos níveis de colesterol HDL quando substituem ácidos gordos saturados ou hidratos de carbono na dieta.²⁸¹ Os ácidos gordos polinsaturados diminuem os níveis de colesterol LDL, e em menor quantidade, os níveis de colesterol HDL, quando substituem os ácidos gordos saturados. Os ácidos gordos polinsaturados podem ser divididos em dois subgrupos: os ácidos gordos *n-6*, originários sobretudo de alimentos vegetais, os ácidos gordos *n-3*, principalmente a partir de óleos e gordura de peixe. Os ácidos gordos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, representantes do grupo *n-3*, são importantes. Não têm um impacto nos níveis séricos de colesterol, mas demonstraram reduzir a mortalidade por DC, e em menor extensão, a mortalidade por AVC.^{271,282} Em vários estudos, baixas doses de ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, representativos do grupo foram associadas a um risco inferior de DC fatal mas não de DC não fatal. Uma hipótese para este efeito diferencial é a de que eles poderiam prevenir arritmias cardíacas fatais.²⁷¹

A subclasse de ácidos gordos insaturados com a chamada «configuração “*tran*”», os ácidos gordos *trans*, tem demonstrado aumentar os níveis de colesterol total e diminuir os níveis de colesterol HDL. Estes ácidos gordos são encontrados na margarina e em produtos de padaria. A indústria alimentar eliminou parte dos ácidos gordos *trans* dos seus produtos, mas há mais a ganhar com uma maior eliminação. Uma pequena quantidade de ácidos gordos *trans* na dieta permanecerá, proveniente da gordura de ruminantes nos produtos derivados do leite e carne. Substituindo 1% da energia dos ácidos gordos *trans* por ácidos gordos saturados, monoinsaturados ou polinsaturados, diminui-se a razão colesterol total / colesterol HDL em 0,31, 0,54 e 0,67, respectivamente.²⁸³ Uma meta-análise de estudos prospectivos de coorte mostrou que, em média, um aporte de ácidos gordos *trans* de 2% da energia aumenta o risco de DC em 23%.²⁷² É recomendado que o aporte de ácidos gordos *trans* seja < 1% do aporte total de energia, e quanto menor, melhor.

Colesterol da dieta

O impacto do colesterol da dieta nos níveis de colesterol séricos é fraco quando comparado com o da composição de ácidos gordos da dieta. Quando as recomendações são seguidas para diminuir a ingestão de gorduras saturadas, isto geralmente leva a uma redução do aporte de colesterol na dieta. Algumas recomendações (incluindo esta) sobre uma dieta saudável não dão uma orientação específica sobre a quantidade de colesterol na dieta; outras recomendam um consumo limitado < 300 mg/dia.

4.3.2.2 Minerais

Sódio

O efeito do aporte de sódio sobre PA está bem estabelecido. Uma meta-análise estimou que mesmo uma redução modesta na ingestão de sódio de 1 g/dia reduzia a PAS em 3,1 mmHg em doentes hipertensos e em 1,6 mmHg em doentes normotensos.²⁸⁴ O ensaio DASH mostrou um relação dose-dependente entre a redução do sódio e a redução da PA.²⁸⁵ Na maioria dos países ocidentais, o consumo de sal é elevado (~9-10 g/dia), enquanto o a quantidade máxima recomendada é de 5 g/dia.¹ Os níveis de consumo óptimos podem ser tão baixos como ~3 g/dia. Os alimentos processados são uma importante fonte de sódio. Um estudo de simulação recente estimou que nos EUA, uma redução no aporte de sal de 3 g/dia resultaria numa redução de 5,9 a 9,6% na incidência de DC (estimativa mínima e máxima baseada em diferentes pressupostos), uma redução entre 5,0 e 7,8% na incidência de AVC, e uma redução entre 2,6 e 4,1% na morte por todas as causas.²⁸⁶

Potássio

O potássio é outro mineral que afecta a PA. As principais fontes de potássio são a fruta e vegetais. Um consumo de potássio mais elevado demonstrou reduzir a PA. O risco de AVC varia grandemente com o consumo de potássio: o risco relativo de AVC no quintil mais elevado do consumo de potássio (uma média de 110 mmol/dia) é quase 40% menor que o do quintil mais baixo (consumo médio de 61 mmol/dia).²⁸⁷

4.3.2.3 Vitaminas

Vitaminas A e E

Muitos estudos de caso-controlo e prospectivos observacionais relataram associações inversas entre os níveis de vitaminas A e E e o risco de DCV. Este efeito protector foi atribuído às suas propriedades antioxidantes. Contudo, estudos experimentais desenhados para confirmar a causalidade destas relações não conseguiram confirmar os resultados dos estudos observacionais.²⁸⁸

Vitaminas do complexo B (B6, ácido fólico e B12) e homocisteína
As vitaminas do complexo B, B6, B12 e ácido fólico foram estudadas devido ao seu potencial de redução dos níveis de homocisteína sérica, que tem sido apontada como factor de risco de DCV.²⁸⁹ Contudo, mantem-se a questão se a homocisteína é apenas um marcador de risco ou um factor de causalidade. A *Cochrane Collaboration* concluiu numa recente meta-análise de oito ECAs que as intervenções para reduzir a homocisteína não reduziram o risco de enfarte do miocárdio fatal/não fatal (RR' 1,03; IC 95%: 0,94-1,13), AVC (RR' 0,89; IC 95%: 0,73-1,08), ou morte por todas as causas (RR' 1,00; IC 95%: 0,92-1,09).²⁹⁰ Depois disso, três grandes ensaios de prevenção secundária foram concluídos e publicados.²⁹¹⁻²⁹³ Todos os ensaios [*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH), *VITamins TO Prevent Stroke* (VITATOPS), e *Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids* (SU.FOL.OM3)] concluíram que a suplementação com ácido fólico e vitamina B6 e/ou B12 não oferece protecção contra o desenvolvimento da DCV. Assim a suplementação com vitaminas do complexo B para baixar os níveis de homocisteína não diminui o risco.

Vitamina D

Alguns estudos epidemiológicos mostraram associações entre a deficiência de vitamina D e a doença cardiovascular. Não existe evidência conclusiva que mostre que a suplementação com vitamina D melhora o prognóstico cardiovascular, mas encontram-se a decorrer ensaios clínicos.²⁹⁴

4.3.2.4 Fibras

O consumo de fibras na dieta reduz o risco de DCV. Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, sabe-se que um elevado consumo de fibras reduz as repostas glicémicas pós-prandiais após refeições ricas em hidratos de carbono, e diminui os níveis de colesterol total e LDL.²⁹⁵ Os produtos integrais, legumes, frutas e vegetais são fontes importantes de fibra. O *American Institute of Medicine* recomenda um consumo de 3,4 g/MJ, equivalente a um consumo de ~30-45 g/dia para adultos.²⁹⁶ Assume-se que este consumo seja o nível preventivo óptimo.

4.3.3 Alimentos e grupos de alimentos

Fruta e vegetais

Os estudos observacionais demonstraram um efeito protector do consumo de fruta e vegetais na prevenção da DCV. A maioria da evidência provem de estudos prospectivos de coorte mas os ECAs

são escassos. Estudos individuais mostraram efeitos fracos ou não significativos do consumo de fruta e vegetais no risco de DCV. Porque a caracterização da dieta é complexa, os erros de medição provavelmente atenuam as relações observadas. Para além do mais, uma vez que é sabido que os indivíduos que consomem muita fruta e vegetais diferem em muitos aspectos daqueles que comem pouca fruta e vegetais (p.ex. no que diz respeito a outros hábitos dietéticos, hábitos tabágicos, níveis de actividade física), podem existir factores de confusão residuais, mesmo após ajustamento. No entanto, os resultados nos diferentes estudos de coorte têm sido muito homogéneos, e várias meta-análises relataram estimativas de efeitos estatisticamente significativas. Dauchet et al. relataram uma diminuição do risco de DC de 4% (RR' 0,96; IC 95%: 0,93-0,99) por cada porção adicional de fruta e vegetais por dia.²⁷³ Numa meta-análise de sete grandes estudos prospectivos de coorte foi relatada uma redução de 5% no risco de AVC por cada porção adicional de fruta e vegetais.²⁷³ He et al. actualizaram esta estimativa adicionando duas coortes e relataram um RR' associado de AVC de 0,89 (IC 95%: 0,83-0,97) para quem come 3-5 porções de fruta e vegetais diariamente quando comparados com aqueles que comem menos de 3 porções, e um RR' associado de 0,74 (IC 95%: 0,69-0,79) quando comparados com aqueles que comem mais de 5 porções.²⁷⁴ Uma porção equivale a ~80 g.

O efeito protector da fruta e vegetais parece ser ligeiramente mais forte na prevenção do AVC do que na prevenção da DC. Uma das razões pode ser o efeito da fruta e vegetais na PA, baseando-se no facto de que são uma fonte importante de potássio. O ensaio DASH mostrou que um aumento do consumo de fruta e vegetais contribuiu para uma diminuição da PA observada no braço da intervenção.²⁹⁷ A fibra e os antioxidantes são outros constituintes da fruta e vegetais que podem contribuir para esse efeito.

É recomendada a ingestão de pelo menos 200 g de fruta (2-3 porções) e 200 g de vegetais (2-3 porções) por dia.

Peixe

O efeito protector do peixe sobre a DCV é atribuído ao conteúdo em ácidos gordos n-3. As estimativas de risco agrupadas mostram que comer peixe pelo menos uma vez por semana resulta numa redução de 15% do risco de DC (RR' 0,85; IC 95%: 0,76-0,96).²⁷¹ Outra meta-análise mostrou que comer peixe 2-4 vezes por semana diminui o risco de AVC em 18% (RR' 0,82; IC 95%: 0,72-0,94) comparativamente a comer peixe menos de uma vez por mês.²⁸² A relação entre o consumo de peixe e o risco cardiovascular não é linear. Em particular, no espectro dos que não ingerem peixe e de uma ingestão muito baixa a moderada existe um grande aumento no risco cardiovascular. O impacto na saúde pública de um pequeno aumento do consumo de peixe na população em geral é potencialmente grande. Um pequeno aumento no consumo de peixe de 1-2 porções por semana reduziria a mortalidade por DCV em 36% e a mortalidade por todas as causas em 17%. É por isso recomendado comer peixe pelo menos duas vezes por semana, uma das quais peixe rico em ácidos gordos.

Bebidas alcoólicas

Os resultados de estudos epidemiológicos mostram um efeito protector do consumo moderado de álcool na ocorrência de DCV. A relação é de uma curva em J, que não é explicada por características especiais dos abstémios. Parece haver um efeito favorável do vinho tinto em particular, que pode ser devido ao efeito dos polifenóis (especialmente do resveratrol).²⁹⁹ Baseando numa meta-análise,²⁷⁵ o

nível óptimo de consumo no que diz respeito à mortalidade por todas as causas é de ~20 g/dia para homens e 10 g/dia (equivalente a aproximadamente uma bebida) para mulheres. No que diz respeito à prevenção da DCV, o nível óptimo de consumo é um pouco mais elevado. É recomendado que o consumo de álcool seja limitado um máximo de um copo/dia para mulheres (10 g de álcool) ou dois copos por dia (20 g álcool) para homens, de modo a obter o menor nível de risco de doenças crónicas.

Refrigerantes

Os refrigerantes açucarados são a maior fonte individual de calorias na dieta dos EUA e também são importantes na Europa. Nas crianças e adolescentes, estas bebidas podem agora contribuir para 10-15% das calorias consumidas. Uma meta-análise sugeriu que para a energia consumida na forma de bebida, a compensação da ingestão calórica nas refeições seguintes deve ser menos completa do que para energia na forma de alimentos sólidos.¹ O consumo regular de refrigerantes tem sido associado a excesso de peso e a diabetes tipo 2.³⁰⁰ Da mesma maneira, o consumo regular de bebidas com açúcar (i.e. duas porções por dia comparadas com uma porção por mês) foi associado a um risco de DC 35% mais elevado em mulheres, mesmo depois de outros factores de risco de estilo de vida e dietéticos não saudáveis serem contabilizados, ao passo que as bebidas artificialmente açucaradas não se associaram a DC.³⁰¹

4.3.4 Alimentos funcionais

Os alimentos funcionais contendo fitoesteróis (esteróis e estanois vegetais) são eficazes na diminuição dos níveis de colesterol LDL, numa média de 10%, quando consumidos em quantidade de 2 g/dia. O efeito de diminuição do colesterol é adicional ao obtido com uma dieta pobre em gorduras ou à utilização de estatinas.³⁰² Algumas pesquisas recentes indicam que, especialmente para os estanois, pode ser obtida uma maior redução do colesterol com doses mais elevadas.³⁰³ Ainda não foram realizados estudos com endpoints clínicos.

4.3.5 Padrões dietéticos

De acordo com a mudança de objectivo de avaliar e tratar factores de risco individuais para a avaliação do perfil de risco global de

um indivíduo, a pesquisa tem-se focado cada vez mais nos padrões dietéticos e não nos nutrientes individuais. Estudar o impacto de um padrão dietético no seu todo teoricamente mostra todo o potencial preventivo da dieta, porque resulta numa avaliação combinada do impacto de certos hábitos dietéticos favoráveis. O *Seven Countries Study* mostrou uma grande diferença nas taxas de mortalidade cardiovascular entre o norte e o sul da Europa. Mesmo para níveis equivalentes de colesterol, e depois de ajuste para a PA e hábitos tabágicos, a diferença no risco cardiovascular mantinha-se (Figura 8).³⁰⁴ A dieta consumida nas coortes do Mediterrâneo do *Seven Countries Study* é provavelmente um factor importante subjacente à grande diferença das taxas cardiovasculares entre o sul e o norte da Europa.

O conceito de dieta Mediterrânea abrange muitos dos nutrientes e alimentos discutidos previamente: um grande consumo de fruta, vegetais, legumes, produtos integrais, peixe e ácidos gordos insaturados (especialmente o azeite), um consumo moderado de álcool (sobretudo vinho, preferencialmente consumido às refeições), e um baixo consumo de carne (vermelha), lacticínios e ácidos gordos saturados.

Um número de estudos demonstrou o efeito protector desta dieta, e foi efectuada uma meta-análise recentemente.²⁷⁶ A adesão à dieta Mediterrânica foi avaliada por um sistema de pontuação (*Mediterranean diet score*), no qual é obtido um ponto por cada componente da dieta, quando o consumo é superior à mediana do do consumo da população em estudo (fruta, vegetais, legumes, cereais, peixe, consumo moderado de vinho tinto) ou abaixo da mediana (carne vermelha ou processada, lacticínios). Dependendo do número de itens alimentares para os quais foi obtida informação, a pontuação pode variar entre 0 e 7-9. A meta-análise mostrou que uma maior adesão à dieta Mediterrânica, por um score superior a 2 pontos, estava associada a uma redução de 10% da incidência ou mortalidade cardiovascular (RR' agrupado 0,90; IC 95%: 0,87-0,93) e também a uma redução de 8% na mortalidade por todas as causas (RR' agrupado 0,92; IC 95%: 0,90-0,94).

Conclusão

É claro que as modificações dietéticas deveriam ser a base para a prevenção de DCV. Algumas alterações na dieta reflectem-se em

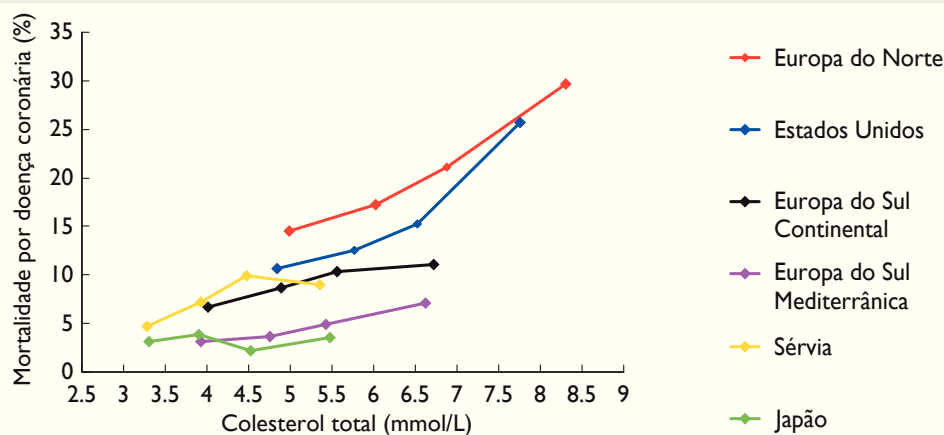


Figura 8 Taxas de mortalidade cumulativas para doença coronária (DC) a 25 anos em diferentes coortes do *Seven Countries Study*, de acordo com os quartis inferiores dos níveis de colesterol total, ajustados para a idade, tabagismo e pressão arterial.³⁰⁴

alterações favoráveis em factores de risco mensuráveis, como a PA e os níveis de colesterol. Contudo, deve ser lembrado que os hábitos dietéticos que não mostram o seu efeito nos níveis de PA ou lípidos séricos podem também fazer uma contribuição importante para a prevenção da DCV. Os requisitos para uma dieta saudável estão resumidos nas mensagens chave no início desta secção.

O desafio para os próximos anos será a aplicação das recomendações nutritivas a dietas que sejam atractivas para as pessoas e encontrar maneiras para fazer as pessoas modificarem os seus hábitos dietéticos (de longa data). Uma vez que ainda não é claro que substâncias específicas causam o efeito protector, é recomendado comer uma dieta variada, baseada nos princípios acima mencionados. Em geral, ao consumir uma dieta saudável, não são necessários suplementos, mas quando são utilizados não devem substituir o consumo de «alimentos verdadeiros». Nalguns aspectos da dieta, a legislação pode ajudar a mudar a composição dos produtos pela indústria alimentar (redução de ácidos gordos *trans* e sal). A indústria pode ter uma contribuição importante na redução do conteúdo de sal dos alimentos processados.

Informação actual mais importante

- A nova evidência acumulada apoia o facto de que a homocisteína não é um factor de risco causal de DCV.
- Existe mais evidência disponível sobre o impacto total da dieta / padrões dietéticos; o tipo de dieta Mediterrânica em particular ganhou interesse nos últimos anos.

Lacunhas restantes na evidência

- O maior desafio na prevenção dietética da DCV é o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para aconselhar as pessoas a alterar a sua dieta (quantitativa e qualitativamente), a mantê-la e também a manter um peso normal.
- A pesquisa sobre as substâncias que nos alimentos têm efeitos protectores está a ser desenvolvida.

4.4 Actividade Física

Mensagem chave

- A actividade física regular e/ou a prática de exercício aeróbico está associada a uma diminuição na mortalidade cardiovascular.

4.4.1 Introdução

A actividade física regular e a prática de exercício aeróbico estão relacionados com um risco reduzido de eventos coronários fatais e não fatais em indivíduos saudáveis,^{305-307,311} indivíduos com factores de risco coronário³¹² e doentes cardíacos^{309,310} num grande intervalo etário. Um estilo de vida sedentário é um dos principais factores de risco para a DCV.³¹³ A actividade física e a prática de exercício aeróbico são assim sugeridos pelas recomendações como uma medida não farmacológica muito importante na prevenção cardiovascular primária e secundária.^{37,204,314} Na UE, < 50% dos cidadãos p têm nos tempos livres uma prática aeróbica regular e/ou efectuem actividade física ocupacional,^{315,316} e o aumento da prevalência da obesidade observado está associado a um estilo de vida sedentário;^{317,318} para além do mais, o serviço de reabilitação cardíaca é provavelmente oferecido a menos de um terço dos doentes para ele elegíveis.³³ Assim, existe uma grande falha na Europa entre as intervenções baseadas no exercício para a prevenção primária e secundária requeridas e as actuais,³¹⁹ especialmente considerando que alguns dos países da

Recomendações relacionadas com o exercício físico

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os adultos saudáveis de todas as idades devem despende 2,5-5 h por semana em actividade física ou na prática de exercício aeróbico, pelo menos com intensidade moderada, ou 1-2,5 h por semana em exercício vigoroso e intenso. Os indivíduos sedentários devem ser fortemente encorajados a iniciar programas de exercício de intensidade ligeira.	I	A	Forte	305-308
A actividade física / prática de exercício aeróbico deve ser efectuada várias vezes, cada uma durando ≥ 10 minutos, distribuídas de modo uniforme durante a semana, i.e. em 4-5 dias por semana.	Ila	A	Forte	305-308
Os doentes com enfarte agudo do miocárdio, CABG ou ICP prévios, angina estável ou insuficiência cardíaca crónica estável devem praticar exercício aeróbico de intensidade moderada a intensa ≥3 vezes por semana e 30 minutos por sessão. Os indivíduos sedentários devem ser fortemente encorajados a iniciar programas de exercício físico de intensidade ligeira, após estratificação adequada do risco relacionado com o exercício.	I	A	Forte	309, 310

CABG= cirurgia de *bypass* das artérias coronárias; ICP= intervenção coronária percutânea.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

Europa de leste que se juntaram recentemente à EU têm das taxas de mortalidade por DCV mais elevadas do mundo.³²⁰

4.4.2 Fundamento biológico

A actividade física aeróbica regular resulta num melhor desempenho físico, que depende de uma maior capacidade de utilizar o oxigénio para fornecer energia para o trabalho. Estes efeitos são atingidos para intensidades da actividade física aeróbica regular entre 40% e 85% do VO₂ [volume máximo (V) de oxigénio (O₂) em mL] ou reserva da frequência cardíaca, sendo necessários níveis de maior intensidade para níveis iniciais de aptidão física mais elevados, e vice versa.³²¹ O exercício aeróbico também resulta numa exigência mais reduzida de oxigénio pelo miocárdio para o mesmo nível de trabalho externo efectuado, como demonstrado pela diminuição no produto da frequência cardíaca × PAS, reduzindo a probabilidade de isquemia do miocárdio.³²²

Além disso, a perfusão do miocárdio pode ser melhorada com o exercício aeróbico, devido a um aumento do diâmetro interno das principais artérias coronárias, um aumento da microcirculação e uma melhoria da função endotelial.^{323,324} Outros efeitos do exercício aeróbico são os efeitos antitrombóticos que podem reduzir o risco de oclusão das artérias coronárias após ruptura de uma placa vulnerável, tal como o aumento do volume plasmático, a redução da viscosidade sanguínea, a diminuição da agregação plaquetária, e um aumento da capacidade trombolítica.³²⁵ e uma redução do risco arritmico devido a uma modulação favorável do equilíbrio autonómico.³²⁶

A actividade física também tem um efeito positivo em muitos dos factores de risco bem estabelecidos para a DCV, prevenindo ou adiando o desenvolvimento da hipertensão em indivíduos normotensos e reduzindo a PA em doentes hipertensos, aumentando os níveis de colesterol HDL, ajudando a controlar o peso corporal, e reduzindo o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus não-insulino-dependente.^{37,311} Além do mais, a prática de exercício demonstrou induzir um pré-condicionamento isquémico do miocárdio, um processo pelo qual a isquemia transitória do miocárdio durante o exercício aumenta a tolerância do miocárdio a stresses isquémicos subsequentes mais prolongados, reduzindo assim a lesão do miocárdio e o risco de taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais. Estes mecanismos cardioprotectores incluem alterações anatómicas nas artérias coronárias, a indução de proteínas de choque térmico do miocárdio, o aumento da actividade da ciclooxigenase-2 do miocárdio, a elevação das proteínas de stress do retículo endoplasmático e da produção de óxido nítrico, uma melhoria da função dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP) do sarcolema e/ou mitocôndrias e da capacidade antioxidante do miocárdio, uma regulação positiva de enzimas antioxidantes chave, e a indução de alterações no fenótipo mitocondrial protectoras contra estímulos apoptóticos.³²⁷

4.4.3 Indivíduos saudáveis

Nos indivíduos saudáveis, níveis crescentes de actividade física e de boa forma cardiorrespiratória estão associados a uma redução significativa (~20-30%) do risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular, de uma forma dose-dependente.^{305-308,311,328,329} A evidência sugere que o risco de morrer durante um determinado período continua a diminuir com níveis superiores de actividade física e aptidão cardiorrespiratória; este facto parece ser verdadeiro para homens e mulheres e para um leque amplo de idades, desde a infância até aos muito idosos. Como estas conclusões são baseadas nos resultados de estudos observacionais, um viés de selecção pode estar ligado por um lado à existência de doenças subclínicas não diagnosticadas que podem ter levado alguns indivíduos a diminuir a sua actividade física antes do início do estudo, e por outro lado à tendência de associar hábitos mais saudáveis (p.ex. A abstenção de fumar e o consumo de uma dieta mais saudável) a indivíduos fisicamente activos. Contudo, os estudos que controlaram estes factores de confusão observaram também uma associação inversa entre a actividade física ou a aptidão cardiorrespiratória e a mortalidade por todas as causas e cardiovascular.

A maior parte do efeito na redução da mortalidade parece estar relacionada com uma diminuição na mortalidade cardiovascular e por DC, e o nível da diminuição do risco coronário atribuível à actividade física aeróbica regular é semelhante ao de outros factores associados a estilos de vida como evitar o consumo de tabaco

O risco de DCV (incluindo DC e AVC) ou apenas da DC é significativamente reduzido nos indivíduos mais activos fisicamente

ou mais aptos, com uma redução do risco relativo quase duas vezes superior para a aptidão cardiorrespiratória que para o aumento da actividade física em todos os percentis > 25.^{308,328,329} Uma explicação possível para a relação mais forte com a aptidão física em relação à actividade física é que a aptidão é medida objectivamente, enquanto a actividade física é avaliada por relatos dos próprios que podem levar a classificações incorrectas e vieses de modo a achar mais fraca a actividade física ou as associações com os benefícios para a saúde.

Intensidade e quantidade de actividade física

A quantidade de actividade física de intensidade moderada ou prática de exercício aeróbico capaz de proporcionar uma redução na mortalidade por todas as causas e cardiovascular varia entre as 2,5-5 horas/semana;^{306-308,311,312} quanto mais longa a duração total da actividade física/ exercício aeróbico efectuada durante a semana maiores os benefícios observados. De notar que se obtêm resultados semelhantes efectuando 1-1,5 h/semana de actividade física / exercício aeróbico vigoroso ou uma combinação equivalente de intensidade moderada a vigorosa entre actividade física e exercício aeróbico. Além disso, a evidência disponível sugere que a quantidade total semanal de actividade física/ exercício aeróbico pode ser obtida adicionando os períodos diários de exercício, cada um durando mais de 10 minutos, e que a actividade física/ exercício aeróbico deve ser distribuída pela maioria dos dias da semana.

Os exemplos de actividade física / prática de exercício aeróbico não envolvem apenas actividades relacionadas com o desporto como a marcha, corrida ou *jogging*, andar de *skate* ou bicicleta, remar, nadar, fazer esqui de fundo (*cross country*) ou aulas de aeróbica, mas também actividades comuns do dia-a-dia como andar rápida e vigorosamente, subir escadas, fazer mais trabalhos domésticos e jardinagem, e participar em actividades físicas recreativas. Uma actividade física de intensidade moderada deve ser definida em termos relativos como uma actividade efectuada a 40-59% do VO₂ ou reserva da frequência cardíaca, ou a uma taxa de esforço percebido de 5-6 na escala *CR10 Borg*, que corresponderia a um dispêndio absoluto de energia de ~4,8-7,1 equivalentes metabólicos (MET) nos jovens, 4,0-4,9 MET nos indivíduos de meia-idade, 3,2-4,7 MET nos idosos, e 2,0-2,9 MET nos muito idosos.¹⁴⁰ Da mesma maneira, a actividade física vigorosa é efectuada a 60-85% do VO₂ ou reserva da frequência cardíaca, ou a uma taxa de esforço percebido de 7-8 na escala *CR10 Borg*, que corresponderia a um dispêndio absoluto de energia de ~7,2 a-10,1 MET nos jovens, 6,0-8,4 MET nos indivíduos de meia idade, 4,8-6,7 MET nos idosos, e 3,0-4,2 MET nos muito idosos.¹⁴⁰

Avaliação do risco

Os métodos segundo os quais os indivíduos saudáveis devem ser avaliados antes de iniciarem um programa de actividade física / exercício aeróbico regular são controversos. De modo geral, o risco relacionado com o exercício de eventos cardiovasculares *major* em indivíduos saudáveis é muito baixo, variando entre 1 em 500.000 e 1 em 2.600.000 doentes-horas de exercício.^{330,331} Como foi recentemente proposto para actividades desportivas de lazer para indivíduos de meia-idade ou idosos,³³² a avaliação do risco deve ser individualizada segundo o perfil de risco cardíaco de cada pessoa, o nível habitual de actividade física actual, o nível pretendido de actividade física / exercício aeróbico, com uma avaliação mais agressiva (i.e. testes de esforço) possivelmente reservada para pessoas sedentárias e/ou com factores de risco cardiovasculares

e/ou dispostos a entrar num programa de actividade vigorosa. Os indivíduos que só fazem exercício ocasionalmente parecem ter um risco aumentado de eventos coronários agudos e morte súbita de causa cardíaca durante ou após o exercício.^{330,331} Em termos gerais, é recomendado o início com uma actividade de baixa intensidade para indivíduos sedentários e naqueles que têm factores de risco cardiovasculares.

4.4.4 Doentes com doença cardiovascular conhecida

A actividade física aeróbica em doentes com DCV conhecida é geralmente considerada como uma intervenção de exercício aeróbico incluída num programa de reabilitação cardíaca. Assim sendo, os dados disponíveis dizem respeito quase exclusivamente a medições da aptidão cardiovascular e não à avaliação do nível de actividade física habitual. Isto é devido à necessidade de uma avaliação formal tanto da capacidade de exercício como do risco associado ao exercício em doentes com doença cardíaca conhecida. Neste contexto, os efeitos da actividade física individualmente sobre o risco cardiovascular podem não ser facilmente discerníveis. Contudo, uma meta-análise que incluiu principalmente homens de meia-idade, na maioria com um enfarte do miocárdio prévio e os restantes submetidos a CABG ou angioplastia coronária transluminal percutânea prévias ou com angina estável, mostrou uma redução de ~30% na mortalidade global cardiovascular para os programas de exercício aeróbico de pelo menos com 3 meses de duração; esta percentagem aumentou para ~35% quando apenas foram consideradas as mortes por DC.³³³ Não estavam disponíveis dados suficientes sobre os efeitos do exercício aeróbico nas taxas de revascularização; para além do mais, o exercício aeróbico não mostrou qualquer efeito na ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal. Uma utilização mais extensiva das técnicas de revascularização e dos tratamentos farmacológicos nos anos mais recentes resultou progressivamente numa população geral de doentes cardíacos de relativo baixo risco, para os quais a melhoria significativa da sobrevida tem menos probabilidade de ocorrer devido a qualquer intervenção adicional. Em qualquer caso, os dados recentes confirmam a existência de uma relação dose-resposta inversa entre a aptidão cardiovascular (avaliada pelos testes de esforço em passada rolante e expressa em MET) e a mortalidade por todas as causas em grandes populações de doentes cardiovasculares do sexo masculino e feminino [uma história de DC documentada por angiografia, enfarte do miocárdio, CABG, angioplastia coronária (ICP), insuficiência cardíaca crónica, doença vascular periférica, ou sinais ou sintomas sugestivos de DC durante um teste de esforço]. Os resultados foram semelhantes, independentemente da utilização de agentes beta-bloqueadores.^{334,335} Finalmente, o exercício aeróbico em doentes de baixo risco mostrou ser pelo menos tão eficaz na melhoria do estado clínico e da perfusão do miocárdio, e associado a menos eventos cardiovasculares, quando comparado com uma estratégia invasiva como uma ICP.³³⁶

Os efeitos do exercício aeróbico na taxa de mortalidade cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca crónica têm sido avaliados numa meta-análise.³¹⁰ Globalmente, o exercício aeróbico moderado a vigoroso resulta num aumento da sobrevida em doentes com insuficiência cardíaca crónica devido a disfunção sistólica ventricular esquerda, e o tempo até novo internamento também foi significativamente prolongado. A melhoria de prognóstico foi mais notada em doentes de etiologia isquémica, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e VO_2 mais baixos, e classe da *New York Heart Association* mais elevada. A adesão à intensidade

do programa de exercício aeróbico prescrito surgiu como um resultado crucial determinante dos ganhos no prognóstico, como foi demonstrado pelos resultados do recente ensaio *Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION)*.³³⁷

Intensidade e quantidade da actividade física

Em doentes com DCV, os dados disponíveis não permitem a definição de uma quantidade de exercício aeróbico por semana tão precisa como a indicada para indivíduos saudáveis,^{309,310} e a prescrição do exercício deve ser individualizada ao perfil clínico do doente. Os doentes com baixo risco clínico pós enfarte do miocárdio, CABG ou ICP prévios, ou angina estável ou insuficiência cardíaca crónica podem efectuar um programa de exercício aeróbico de intensidade moderada a vigorosa de 3-5 sessões por semana, 30 minutos por sessão, com a frequência, duração e supervisão das sessões a serem em qualquer caso adaptadas às suas características clínicas. Os doentes com risco clínico moderado a elevado devem seguir uma prescrição de exercício ainda mais estritamente individualizada, dependendo da carga metabólica que provoque sinais ou sintomas anormais. Contudo, mesmo nos doentes com mais limitações, pequenas quantidades de actividade física devidamente supervisionadas são benéficas de modo a proporcionar a manutenção de uma vida independente e a contrariar a depressão relacionada com a doença. Está disponível a informação para a prescrição de programas de exercício baseada na evidência para subpopulações específicas de doentes cardíacos.²⁰⁵

Avaliação clínica do risco

Em doentes com DCV, a prescrição do exercício é fortemente determinada pelo risco relacionado com o exercício. Os algoritmos de estratificação do risco disponíveis ajudam a identificar doentes com risco aumentado para eventos cardiovasculares relacionados com o exercício e que podem necessitar de uma monitorização cardíaca mais intensiva^{338,339} e a segurança dos programas de exercício com supervisão médica que seguem essas indicações para a estratificação do risco relacionado com o exercício está em estabelecida. A ocorrência de eventos cardiovasculares *major* durante o exercício supervisionado nos programas de reabilitação cardíaca é rara: de 1 em 50.000 a 1 em 120.000 doentes-horas de exercício, com incidências fatais entre 1 em 340.000 e 1 em 750.000 doentes-horas de exercício.^{340,341} O mesmo é verdadeiro para doentes com insuficiência cardíaca crónica e função ventricular esquerda diminuída, com sintomas das classes II-IV da *New York Heart Association*, com terapêutica otimizada baseada em recomendações sobre insuficiência cardíaca.³⁴²

Informação actual mais importante

- Não surgiram novas informações relevantes neste campo nos últimos anos.

Lacunas restantes na evidência

Permanece por estabelecer se:

- Podem ser obtidos ganhos no prognóstico com menos (duração/intensidade) actividade física, em grupos que não conseguem alcançar as recomendações (idosos, desabitoados da actividade física, doentes com insuficiência cardíaca crónica avançada).
- A relação dose-resposta entre a aptidão cardiorrespiratória e a redução do risco cardiovascular observada na prevenção primária também é válida no contexto de prevenção secundária.

- A actividade física regular mantém um ganho de prognóstico a longo prazo nos doentes com insuficiência cardíaca crónica.
- O treino intervalado de alta intensidade é superior ao treino contínuo de intensidade moderada no que diz respeito ao aumento da capacidade funcional e indução de uma remodelação ventricular esquerda favorável em doentes com insuficiência cardíaca crónica.

4.5 Gestão dos factores psicossociais

Mensagem chave

- As intervenções psicológicas podem contrariar o stress psicossocial e promover comportamentos e estilos de vida saudáveis.

Recomendações sobre a abordagem dos factores psicossociais

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Devem ser prescritas intervenções comportamentais multimodais, integrando a educação para a saúde, exercício físico e a terapêutica psicológica para os factores de risco psicossociais e para saber lidar com a doença	I	A	Forte	195, 197-200
No caso de sintomas clinicamente significativos de depressão, ansiedade ou hostilidade, a psicoterapia, medicação ou cuidados multidisciplinares devem ser considerados. Esta abordagem pode reduzir as perturbações do humor e melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde, embora a evidência de um efeito benéfico definitivo sobre os <i>endpoints</i> cardíacos seja inconclusiva.	Ila	A	Forte	85, 86, 199, 200, 343-347

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.5.1 Introdução

As intervenções psicológicas têm como objectivo contrariar o stress psicológico e promover comportamentos e estilos de vida saudáveis. As intervenções incluem o aconselhamento individual ou em grupo sobre os factores de risco psicossociais e como lidar com a doença, a terapia cognitivo-comportamental, os programas de controlo do stress, meditação, treino autogénico, *biofeedback*, respiração, yoga e/ou relaxamento muscular.^{199,200} As intervenções psicológicas têm provavelmente mais efeitos benéficos adicionais sobre os factores de risco fisiológicos e angústia, mesmo quando adicionadas à reabilitação padronizada.¹⁹⁹ Duas meta-análises e dois ECAs recentes^{86,199,343,348} também mostraram o seu impacto adicional na prevenção da DC clínica, especialmente em doentes que atingiram os seus objectivos comportamentais.³⁴⁹ Existe evidência de que os programas de intervenção devem ser individualizados, baseados no risco individual e incluindo aspectos específicos do género.^{199,350}

4.5.2 Intervenções específicas para reduzir a depressão, ansiedade e angústia

Vários ECAs e uma meta-análise avaliaram especificamente a depressão em doentes com DCV. Os doentes coronários com depressão clinicamente significativa podem ser tratados com segurança e eficácia com psicoterapia^{84,85,351-353} ou inibidores selectivos de recaptação da serotonina³⁵⁴⁻³⁵⁶ embora a evidência de efeito benéfico nos *endpoints* cardíacos seja inconclusiva. Enquanto que a maioria dos estudos não tenha podido demonstrar um efeito benéfico significativo,^{84,351-356} um ECA recente mostrou menos sintomas depressivos e também menos eventos adversos cardíacos *major*.⁸⁵ Uma análise secundária de outro ECA encontrou efeitos benéficos apenas em homens caucasianos,³⁴⁴ e em doentes que responderam à terapêutica antidepressiva.³⁴⁶ Os resultados de estudos não aleatorizados indicam que os inibidores selectivos de recaptação da serotonina podem também ter o potencial de melhorar o prognóstico de DCV em doentes deprimidos com³⁴⁵ ou sem³⁴⁷ DCV previamente documentada.

Em contraste com a depressão, até agora poucos estudos se debruçaram sobre a ansiedade em doentes com DCV. Um ECA envolvendo uma intervenção domiciliária, conduzida pela enfermagem, em doentes após CABG revelou efeitos benéficos sobre a ansiedade, mas a amostra era demasiado pequena e o período de seguimento muito curto para demonstrar um impacto sobre eventos cardíacos.³⁵⁷

Enquanto se aguardam resultados conclusivos que mostrem que o tratamento da depressão ou ansiedade alteram o prognóstico da DCV, uma abordagem prudente no presente consiste na disponibilização aos doentes com depressão ou ansiedade clinicamente significativas de tratamento com psicoterapia e medicação antidepressiva/ansiolítica. Os doentes que não aceitem o tratamento devem ser seguidos atentamente, e o tratamento deve ser novamente disponibilizado se os sintomas persistirem por mais de 4-6 semanas.

Para além do tratamento das perturbações do humor, há várias outras abordagens de intervenção psicossocial que provaram a sua utilidade. Os programas de controlo do stress têm mostrado repetidamente não só uma melhoria subjectiva do bem-estar mas também dos níveis de factores de risco e do prognóstico da DCV.^{199,200,358} Em doentes com DC e hostilidade, uma intervenção de controlo de hostilidade baseada no grupo pode levar não só a uma diminuição dos níveis de hostilidade avaliados no comportamento, mas também a diminuição dos níveis de depressão, da frequência cardíaca em repouso e da reactividade cardiovascular ao stress mental, assim como a um aumento do apoio social e da satisfação com a vida.^{359,360} Para mulheres, tratamentos específicos comportamentais em grupo podem ser úteis para reduzir a angústia.^{348,350,361} Recentemente, um programa de redução do stress baseado em grupos para mulheres mostrou prolongar as vidas independentemente de outros factores prognósticos.^{348,358}

A reorganização do trabalho dirigida para melhorar a autonomia e aumentar o controlo no trabalho pode resultar num apoio social melhorado e redução das respostas de stress fisiológicas. Assim sendo, a redução do stress no trabalho de gerentes e supervisores pode ter efeitos benéficos sobre a saúde dos indivíduos alvo e também pode melhorar o apoio social percebido nos seus subordinados.³⁶²

Informação actual mais importante

- Acumula-se evidência que sugere que as intervenções psicológicas contrariam o stress psicossocial, promovem comportamentos saudáveis e contribuem para a prevenção da DCV.

Lacunas restantes na evidência

- A evidência de que o tratamento da depressão e ansiedade clinicamente significativas melhoram os objectivos cardíacos é inconclusiva.

4.6 Peso corporal

Mensagens chave

- Tanto o excesso de peso como a obesidade estão associados a um risco de morte por DCV.³⁶³⁻³⁶⁵
- Existe uma associação positiva e linear entre o IMC e a mortalidade por todas as causas.³⁶³
- A mortalidade por todas as causas é mais baixa para um IMC de 20-25 kg/m².³⁶³⁻³⁶⁵
- Uma redução de peso para além destes valores não pode ser considerada protectora contra a DCV.³⁶⁶⁻³⁶⁹

Recomendações acerca do peso

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
A redução do peso em indivíduos com excesso de peso ou obesos é recomendada pois está associada a efeitos favoráveis na pressão arterial e dislipidemia, que podem levar a menos DCV.	I	A	Forte	363-365

DCV= doença cardiovascular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.6.1 Introdução

Em muitos países, a redução nos factores de risco *major* como os níveis elevados do colesterol sérico e da PA e mais recentemente os hábitos tabágicos traduziu-se numa diminuição da mortalidade cardiovascular. As excepções a estas tendências são o peso corporal e a diabetes, que tendem a aumentar ao mesmo tempo que os outros factores de risco diminuíram. A obesidade está a tornar-se numa epidemia mundial tanto em crianças como em adultos.³⁷⁰ O cenário mudou de tal modo que nos EUA, se a tendência da obesidade entre 2005 e 2020 continuar inalterada, a obesidade irá contrariar os efeitos positivos do declínio das taxas de fumadores.³⁷¹ Na Europa, um estudo recente com quase 360.000 participantes de nove países Europeus mostrou que a obesidade em geral e a adiposidade abdominal estão ambas associadas a um aumento do risco de morte.³⁷²

4.6.2 Peso corporal e risco

É agora claro que um dos componentes da gordura abdominal, o tecido adiposo visceral, é um órgão metabolicamente activo capaz de sintetizar e libertar para a circulação uma variedade importantes de compostos peptídeos e não-peptídeos que podem ter um papel na homeostase cardiovascular.³⁷³ Este processo tem impacto nos factores de risco para a DCV e portanto no risco, e os efeitos mecânicos do impacto do excesso de peso têm impacto nas causas

Quadro 10 Efeitos cardiovasculares potencialmente adversos do aumento do peso corporal

- Aumento da resistência à insulina (intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2).
- Aumento da pressão arterial.
- Aumento da inflamação sistémica e estado pro-trombótico.
- Albuminúria.
- Dislipidemia (aumento do colesterol total, colesterol LDL, colesterol não-HDL, triglicéridos, apolipoproteína B, partículas LDL pequenas e densas, diminuição do colesterol HDL, apolipoproteína A1).
- Anomalias cardiovasculares e cerebrovasculares (disfunção endotelial, insuficiência cardíaca, doença coronária, fibrilhação auricular, AVC, geometria do ventrículo esquerdo anormal, disfunção sistólica e diastólica, aumento da actividade simpática).

HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade.

não-cardiovasculares de morbilidade e mortalidade. Os efeitos na saúde do aumento do peso corporal encontram-se resumidos no Quadro 10. Os efeitos de um ajustamento multivariável na associação entre níveis lipídicos e risco e entre peso corporal e risco são diferentes. A elevação dos níveis séricos de colesterol e diminuição dos níveis de colesterol HDL mantêm-se independentemente associada ao risco após ajustamento para outros factores de risco *major*, ao passo que a associação entre peso e risco tende a perder significado. Isto não deve ser interpretado como uma indicação de que o peso corporal não é importante; antes pelo contrário, pode ser criticamente importante porque exerce o seu efeito no risco devido aos seus efeitos adversos em vários factores de risco.

4.6.3 Que índice de obesidade é o melhor preditor do risco cardiovascular?

O índice de massa corporal [peso (kg)/comprimento(m)²] tem sido utilizado extensivamente para definir categorias de peso corporal. Nos adultos, o excesso de peso é definido por um IMC entre 25 e 29,9 kg/m², e a obesidade por um IMC \geq 30 kg/m². Um IMC crescente está altamente associado com o risco de DCV. Contudo, foi posta a hipótese da distribuição regional do tecido adiposo ser mais importante para a determinação do risco cardiovascular que o peso corporal. Isto levou a um aumento do interesse em medidas antropométricas de risco e numa distribuição mais precisa entre a gordura e a massa magra (Quadro 11). Existem mais dados disponíveis para o IMC, índice cintura-anca, e perímetro da cintura. O melhor local para a medição do perímetro da cintura é a linha entre a margem da costela inferior e a crista ilíaca antero-superior na posição em pé. Os limites da OMS³⁷⁴ para o perímetro da cintura são os mais amplamente aceites na Europa; dois níveis de acções são recomendados:

- Nível de acção 1 – perímetro da circunferência \geq 94 cm em homens e \geq 80 cm em mulheres representa o limite acima do qual não deve ser ganho mais peso.
- Nível de acção 2 – perímetro da circunferência \geq 102 cm em homens e \geq 88 cm em mulheres representa o limite em que deve ser aconselhada a redução do peso.

Quadro 11 Medições da obesidade geral e da adiposidade abdominal

Medições da obesidade geral
Índice de massa corporal
Medições da adiposidade abdominal
Perímetro da cintura
Índice cintura-anca
Razão cintura-estatura
Medições directas da massa gorda
Análise por bioimpedância eléctrica
Prega cutânea
Medições da obesidade geral e da adiposidade abdominal
Absorciometria por duplo feixe de raios-X (DEXA)
Ecografia
Tomografia computadorizada
Ressonância magnética

Estes limites foram calculados baseando-se em caucasianos e é notório que são necessários diferentes valores limite para as medições antropométricas de diferentes raças e etnias.

Alguns estudos prospectivos encontraram evidência de uma associação mais forte entre as medições da adiposidade abdominal e a DC do que com o IMC e a DC em mulheres^{375,376} mas não em homens; estes estudos têm sido geralmente pequenos. Um grande estudo caso-controlo da prevalência demonstrou que o índice cintura/ anca se encontrava mais associado ao enfarte do miocárdio que o IMC, tanto em homens como em mulheres.³⁷⁷

É possível que o perímetro da cintura esteja mais fortemente associado do que o IMC à diabetes nas mulheres, mas não nos homens. Uma meta-análise recente de 32 estudos não encontrou diferenças globais entre o IMC, perímetro da cintura e índice cintura/ anca na sua associação com a incidência da diabetes,³⁷⁸ e não mostrou diferenças importantes entre os sexos. Contudo, os autores só puderam investigar a heterogeneidade dos resultados entre os sexos de maneira limitada devido ao pequeno número de estudos em cada grupo. Alguns dados recentes do *Prospective Studies Collaboration*,³⁶³ envolvendo mais de 900.000 participantes, mostraram associações lineares positivas entre o IMC de 22,5 a 25,0 com a mortalidade por todas as causas.

Numa análise conjunta de 19 estudos prospectivos (1,46 milhões de adultos caucasianos),³⁶⁴ a mortalidade por todas as causas foi mais baixa com um IMC de 20,0-24,9. Numa população Asiática (1,1 milhões de indivíduos recrutados em 19 coortes),³⁶⁵ o risco de morte mais reduzido foi encontrado num IMC entre 22,6-27,5. O risco era elevado para níveis de IMC mais altos ou mais baixos que estes limites, com uma associação em forma de «U». O facto de os mesmos limites de peso estarem associados ao risco mais baixo de morte neste estudo e nos estudos prévios de origem Europeia contradizem a utilização de limites para o IMC específicos para raças ou etnias para a definição de excesso de peso e obesidade.³⁶³

No estudo de de coorte multicêntrico *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), o IMC, o perímetro da cintura e o índice cintura/anca foram todos associados independentemente à mortalidade por todas as causas; os autores recomendaram a utilização do perímetro da cintura ou do índice cintura/anca para além do IMC para avaliação do risco de morte; contudo, não foi efectuada uma comparação directa entre a magnitude das associações dos diferentes tipos de medição.³⁷² Os dados são consistentes com os resultados de quatro coortes de adultos do *British Women's Heart and Health Study*, do *Caerphilly Prospective Study*, do *Boyd Orr Study* e do *Maidstone-Dewsbury Study*.³⁷⁹ Os dados destes estudos explicam as associações ligeiramente mais fortes da adiposidade central com a mortalidade por todas as causas por casualidade inversa, o que provavelmente afecta o IMC (devido á perda total de músculo e gordura) mais do que a adiposidade.³⁸⁰

Tendo como base a evidência em relação à fraca exatidão e fiabilidade da medição do perímetro da cintura e da anca,³⁸¹⁻³⁸³ não é possível estabelecer estas medições da adiposidade visceral como alternativas ao IMC na prática de rotina; é também de notar que o IMC não foi um preditor mais forte de qualquer dos efeitos do que foram as outras medições, enquanto as medições da obesidade central mostraram associações um pouco mais fortes com a mortalidade por todas as causas e a diabetes tipo 2. Uma dúvida adicional relacionada é se as medições da adiposidade regional poderiam adicionar valor à capacidade preditiva do IMC para identificar indivíduos em risco de DCV no futuro. Por outro lado, as medições mais directas da massa gorda como por análise da bioimpedância eléctrica ou a utilização da prega cutânea, podem ser problemáticas na prática clínica e na prática de saúde pública devido à dificuldade na obtenção de medições precisas e fiáveis.³⁸³⁻³⁸⁶ Foram descritas várias medições para avaliar a distribuição anatómica da gordura, como a tomografia computadorizada, a ecografia (particularmente ao nível epicárdico), a absorciometria por duplo feixe de raios-X e a RMN. Todas estas técnicas podem ser utilizadas para monitorizar alterações na gordura intra-abdominal. Contudo são onerosas e lentas, e têm que ser consideradas ferramentas de investigação especializada e não meios de avaliação do risco na prática comum.

Actualmente, não parece existir uma evidência forte para que as medições da cintura ou medições directas da massa gorda devam substituir o IMC por rotina vigilância de saúde pública ou na prática clínica.

4.6.4 O paradoxo da obesidade na doença coronária comprovada

Se, a nível populacional, a obesidade está associada a um risco aumentado da incidência de DCV e mortalidade, entre os indivíduos com doença coronária comprovada, a evidência é contraditória. As revisões sistemáticas de doentes com doença coronária ou candidatos a ICP sugeriram um «paradoxo da obesidade» pelo que a obesidade parece ser protectora contra um prognóstico adverso.³⁶⁶⁻³⁶⁹

4.6.5 Tratamento

Embora a dieta, o exercício físico e as mudanças comportamentais sejam as principais terapêuticas para o excesso de peso e obesidade (Quadro 12), são muitas vezes ineficazes no tratamento a longo prazo. A terapêutica médica com orlistat³⁸⁸ e/ou cirurgia bariátrica³⁸⁹ para os doentes com IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² na presença de comorbilidades de alto risco são as únicas opções. Estes doentes

Quadro 12 Classificação do peso e acordo com o índice de massa corporal em adultos³⁸⁷

Adultos (> 18 anos de idade)	Índice de massa corporal (kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Excesso de Peso	25-29,9
Obesidade	≥ 30
Classe 1	30-34,9
Classe 2	35-39,9
Classe 3	≥ 40
Classe 4	≥ 50
Classe 5	≥ 50

As classificações do *National Institute of Health* e da OMS não incluem a obesidade de classe 4 e 5.

devem ter tentado previamente os métodos convencionais de dieta e exercício físico, não devem ter perturbações psiquiátricas não controladas e devem ser suficientemente saudáveis para que os benefícios da cirurgia bariátrica sejam maiores do que os riscos. Os maiores problemas no campo da cirurgia bariátrica são a falta de consenso sobre os diversos procedimentos disponíveis e aperfeiçoamento das técnicas para diminuí-los.

Informação actual mais importante

- Não se pode excluir que o baixo peso está associado a um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Lacunas existentes na evidência

- Se as medições da adiposidade regional adicionam valor à capacidade preditiva do IMC para identificar os indivíduos em risco de DCV no futuro.
- Identificar os papéis relativos da dieta, exercício físico e mudanças comportamentais no controlo das pessoas com excesso de peso e obesas.

Recomendações sobre a pressão arterial

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
As medidas de estilo de vida, como o controlo do peso, aumento da actividade física, moderação do consumo de álcool, restrição de sódio, aumento do consumo de fruta, vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura são recomendadas para todos os doentes com hipertensão e para indivíduos com PA normal/alta.	I	B	Forte	274, 285, 390-393
As várias classes de medicamentos antihipertensores (i.e. diuréticos, IECA, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas dos receptores da angiotensina, e bloqueadores beta) não diferem significativamente na sua eficácia para baixar a PA e devem ser por isso recomendadas para iniciar e manter o tratamento antihipertensor.	I	A	Forte	394
Os bloqueadores beta e os diuréticos tiazídicos não são recomendados em doentes hipertensos com múltiplos factores de risco metabólicos, aumentando o risco de desenvolvimento de diabetes.	III	A	Forte	395, 396
Em doentes com diabetes, é recomendado um IECA ou um antagonista dos receptores da angiotensina.	I	A	Forte	397-399
A estratificação do risco utilizando as tabelas de risco SCORE é recomendada como requisito mínimo para cada doente hipertenso.	I	B	Forte	45, 400
Contudo, como existe evidência de que as lesões de órgão subclínicas predizem a morte cardiovascular independentemente do SCORE, deve ser encorajada uma pesquisa de lesões de órgão subclínicas, particularmente em indivíduos de risco baixo ou moderado (SCORE 1-4%).	IIa	B	Fraca	45, 400
É recomendado que o tratamento farmacológico seja iniciado rapidamente em doentes com hipertensão de grau 3, assim como em doentes com hipertensão de graus 1 ou 2 com risco cardiovascular global elevado ou muito elevado	I	C	Forte	401
Nos doentes com hipertensão de grau 1 ou 2 e risco cardiovascular global moderado, o tratamento farmacológico pode ser adiado por várias semanas, e nos doentes com hipertensão de grau 1 sem outros factores de risco, por vários meses, enquanto se experimentam as mudanças no estilo de vida.	IIb	C	Fraca	401
A PA sistólica deve ser diminuída para valores < 140 mmHg (e a PA diastólica para < 90 mmHg) em todos os hipertensos.	IIa	A	Forte	402-404
A terapêutica com estatinas deve ser considerada em todos os hipertensos com doença cardiovascular comprovada, ou diabetes tipo 2, ou com um risco de morte cardiovascular a 10 anos ≥ 5% (segundo a tabela SCORE).	IIa	B	Forte	405
A terapêutica antiagregante plaquetária, em particular a aspirina em baixa dose, é recomendada para os hipertensos com eventos cardiovasculares	I	A	Forte	398
A terapêutica antiagregante plaquetária pode ser considerada em doentes hipertensos sem história de doença cardiovascular, mas com função renal diminuída ou com risco cardiovascular elevado.	IIa	A	Fraca	406-408

IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina; PA= pressão arterial.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.7 Pressão Arterial

Mensagem chave

- A PA elevada é um factor de risco *major* da DC, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, DAP, insuficiência renal e fibrilhação auricular.

4.7.1 Introdução

Em vários estudos epidemiológicos, a PA elevada foi identificada como um factor de risco de DC, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, DAP, insuficiência renal, e, mais recentemente, de fibrilhação auricular (FA).^{409,410} Também se encontra disponível evidência observacional de que os níveis de PA se correlacionam negativamente com a função cognitiva e que a hipertensão está associada a uma incidência aumentada de demência.⁴¹¹ Dados observacionais envolvendo mais de 1 milhão de indivíduos indicaram que a morte por DC e AVC aumenta progressiva e linearmente desde níveis de PA tão baixos como 115 mmHg de PA sistólica e 75 mmHg de PA diastólica.⁴¹²

Uma pressão de pulso ampla (PAS menos PAD) mostrou nalguns estudos ser melhor preditora de efeitos cardiovasculares adversos que a PAS ou a PAD individualmente,⁴¹³ e ser capaz de identificar doentes com hipertensão sistólica que estão com um risco elevado.⁴¹⁴ Contudo, na maior meta-análise de dados observacionais de 61 estudos (70% dos quais conduzidos na Europa),⁴¹² a pressão de pulso foi menos preditora que a PAS e a PAD. Esta meta-análise também confirmou o aumento da contribuição da pressão de pulso acima dos 55 anos.

Os indivíduos com uma PA elevada têm habitualmente outros factores de risco para a DCV (diabetes, resistência à insulina, dislipidemia) e lesões de órgãos alvo. Uma vez que os factores de risco podem interagir, o risco global dos doentes hipertensos é elevado embora o aumento da PA possa ser apenas ligeiro ou moderado.

4.7.2 Definição e classificação da hipertensão

A definição e classificação da hipertensão encontram-se no Quadro 13.

Quadro 13 Definições e classificação dos níveis de pressão arterial^a

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

PA= pressão arterial.

^aNíveis de PA em indivíduos não tratados.

A hipertensão sistólica isolada deve ser classificada (grau 1,2 e 3) de acordo com os valores de PAS dentro dos limites indicados, desde que os valores diastólicos sejam < 90 mmHg. Os graus 1,2 e 3 correspondem respectivamente a hipertensão ligeira, moderada e grave. Estes termos são actualmente omitidos para evitar confusão com a quantificação do risco cardiovascular global.

4.7.3 Avaliação diagnóstica

As actuais recomendações da *European Society of Hypertension-ESC*⁴⁰¹ sugerem a realização rotineira dos seguintes testes em doentes hipertensos: glicemia em jejum e níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL, triglicéridos em jejum, potássio, ácido úrico, creatinina, depuração calculada da creatinina (utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault) ou TFG estimada [TFGe; utilizando a formula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD); a equação CKD-EPI é mais precisa que a equação do estudo MDRD globalmente e em vários subgrupos, particularmente para TFGe > 60 mL/min/1,73 m²], hemoglobina, hematócrito, análise da urina (microalbuminúria através de tira reagente (*dipstick test*) e sedimento, proteinúria quantificada se o teste *dipstick for* positivo), e ECG; enquanto que, o ecocardiograma, ecodoppler carotídeo, ITB, fundoscopia e medição da velocidade da onda de pulso são testes recomendados. Se a glicemia em jejum for > 5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) estiver entre 5,7-6,4% [standardização do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)], é recomendado o teste de tolerância à glicose (ver Secção 4.8). A medição da PA no domicílio ou a monitorização ambulatória de 24 horas incluída entre os testes recomendados.

4.7.4 Medição da pressão arterial

A pressão arterial deve ser medida várias vezes em cada indivíduo, em várias ocasiões distintas. Se a PA se encontra apenas ligeiramente elevada, a repetição das medições deve ser feita durante um período de vários meses de modo a obter uma definição aceitável da PA «habitual» do indivíduo e decidir se deve ou não iniciar tratamento farmacológico. Se a PA é mais elevada ou acompanhada de lesões de órgãos alvo, outros factores de risco cardiovasculares, ou doença cardiovascular ou renal confirmada, são necessárias medições repetidas da PA num período mais curto de maneira a tomar decisões terapêuticas. A repetição das medições da PA em várias ocasiões é necessária para identificar o número relativamente grande de pessoas em que a elevação da PA desaparece após as primeiras consultas. Estes indivíduos podem necessitar de medições da PA mais frequentemente que a população em geral, mas o tratamento farmacológico pode não ser necessário porque o seu risco cardiovascular provavelmente é baixo.

Nos doentes pós-enfarto do miocárdio tratados para a hipertensão antes do enfarto, a PA pode ficar muito mais baixa, ou mesmo voltar a valores de normotensão sem tratamento antihipertensor; a PA pode manter-se muito mais baixa, ou até voltar a valores normais sem tratamento antihipertensor. Nestes casos, a PA tem de ser medida frequentemente para detectar se a hipertensão se reinstala, sendo o tratamento reiniciado sem demora.

4.7.5 Medição da pressão arterial no consultório ou clínica

Como a utilização médica do mercúrio foi banida nalguns países Europeus, os aparelhos de medição da PA sem mercúrio estão a tornar-se cada vez mais importantes. Estes aparelhos devem ser devidamente testados e validados de acordo com protocolos

estandardizados⁴¹⁵ Os aparelhos que medem a PA nos dedos ou no punho devem ser evitados devido à sua possível imprecisão. A técnica auscultatória com um observador treinado e um esfigmomanómetro de mercúrio continua a ser o método de escolha para a medição no consultório ou clínica.

4.7.6 Monitorização da pressão arterial no ambulatório e em casa

Os valores da PA tanto em ambulatório como em casa estão fortemente relacionados com o prognóstico.⁴¹⁶ A medição pode ser útil não só em indivíduos não tratados mas também em doentes tratados, com o objectivo de monitorizar os efeitos do tratamento e o aumento da adesão à terapêutica farmacológica. Também permitem que duas situações clínicas sejam diagnosticadas, nomeadamente a hipertensão «bata branca» ou isolada na clínica, caracterizada por valores mais elevados da PA no consultório mas normais no ambulatório, e a hipertensão «mascarada», caracterizada por valores de PA normais no consultório e elevados no ambulatório.⁴¹⁷ Os limites da PA para a definição de hipertensão pela monitorização ambulatória de 24 horas e para a medição no domicílio diferem daqueles medidos no consultório ou clínica (Quadro 14).

O diagnóstico da hipertensão e a avaliação do tratamento ainda são muito baseados na medição da PA no consultório ou clínica.

Quadro 14 Limites da pressão arterial para definição de hipertensão com diferentes tipos de medição da pressão arterial

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultório ou clínica	140	90
24 horas	125-130	80
Dia	130-135	85
Noite	120	70
Casa	130-135	85

PA= pressão arterial; PAD= pressão arterial diastólica; PAS= pressão arterial sistólica.

4.7.7 Estratificação do risco na hipertensão

A decisão de iniciar tratamento farmacológico depende não só do nível de PA mas também do risco cardiovascular global, que necessita de uma história clínica adequada, exame físico, e de análises laboratoriais para identificar:

- a presença de doença cardiovascular ou renal clinicamente comprovada
- a presença de DCV subclínica
- a coexistência de outros factores de risco cardiovasculares.

A doença cardiovascular ou renal comprovadas (Quadro 15) aumentam dramaticamente o risco de eventos cardiovasculares subsequentes independentemente dos valores da PA. Isto também se verifica para a associação da hipertensão a outros factores de risco cardiovasculares, como por exemplo a diabetes.

A coexistência de outros factores de risco (tabagismo, aumento do colesterol sérico, diabetes mellitus, história familiar de DCV

prematura) também aumenta o risco associado a uma elevação ligeira da PA.⁴⁵ A estratificação do risco utilizando as tabelas SCORE é um requisito mínimo em qualquer doente hipertenso.

Devido à importância das lesões de órgãos alvo como um estadio intermédio no contínuo da doença vascular e como um determinante do risco cardiovascular global, os sinais de envolvimento de órgãos devem ser procurados cuidadosamente.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) electrocardiográfica, detectada pelo índice de Sokolow-Lyon o índice de Cornell, ou aos recentemente desenvolvidos critérios *Novacode*,⁴¹⁸ é preditora independente de eventos cardiovasculares. A HVE por ECG pode ser utilizada como uma ferramenta de documentação de regressão da HVE, possivelmente associada a uma incidência diminuída de FA de novo.⁴¹⁹ Um estudo prospectivo recente baseou-se na voltagem da onda R na derivação aVL como sinal prognóstico em doentes hipertensos sem HVE por ECG.

O ecocardiograma é mais sensível que o electrocardiograma no diagnóstico da HVE e previsão do risco cardiovascular, e pode ajudar numa estratificação mais precisa do risco global e na orientação terapêutica. As anomalias cardíacas detectadas pelo ecocardiograma quantificam com mais exactidão a massa ventricular esquerda e os padrões geométricos da HVE, tendo um poder preditivo adicional.⁴²⁰

O ecodoppler carotídeo com medição da EIM ou a presença de placas prediz o AVC e o enfarte do miocárdio.⁴²¹ O ecodoppler limitado às artérias carótidas comuns (um local pouco frequente de aterosclerose) provavelmente apenas detecta hipertrofia vascular, enquanto a avaliação da aterosclerose necessita da visualização das bifurcações e/ou carótidas internas onde as placas são mais frequentes. Estas alterações são comuns em indivíduos hipertensos não tratados sem lesões de órgãos alvo em exames de rotina; assim, o ecodoppler carotídeo pode muitas vezes detectar lesões vasculares e tornar a estratificação de risco mais precisa.

A evidência de lesões arteriais também pode ser sugerida por um ITB < 0,9. Um ITB baixo indica aterosclerose avançada,⁴²² enquanto as medições da EIM carotídea são capazes de detectar alterações precoces.⁴²¹

A medição da velocidade da onda de pulso carótida-femoral providencia uma avaliação não-invasiva da rigidez arterial⁴²³ e tem um valor preditivo independente para a morbidade por todas as causas e cardiovascular, eventos coronários e AVC em doentes com hipertensão essencial não complicada assim como na população em geral. Embora a relação entre a rigidez aórtica e os eventos é contínua, foi sugerido um limite > 12 m/s como estimativa conservadora de alterações significativas da função aórtica em doentes hipertensos de meia-idade.

O diagnóstico de lesão renal induzida pela hipertensão é baseado no achado de uma diminuição da função renal e/ou detecção de uma elevada excreção urinária de albumina. A insuficiência renal é classificada de acordo com a TFGe utilizando as fórmulas MDRD, Cockcroft-Gault ou CKD-EPI. As três fórmulas ajudam a detectar uma função renal ligeiramente diminuída, particularmente se os valores da creatinina sérica ainda se encontram dentro dos limites normais, com peso corporal baixo e /ou idade avançada.

Em doentes hipertensos com e sem diabetes, a microalbuminúria, mesmo abaixo dos valores utilizados como limite, prediz eventos cardiovasculares,⁴²⁴ e foi relatada em vários estudos uma relação contínua entre a mortalidade cardiovascular e não cardiovascular e as razões proteína/creatinina urinárias $\geq 3,9$ mg/g nos homens e $\geq 7,5$ g/g nas mulheres. A microalbuminúria pode ser medida a partir de amostras simples de urina (amostras de urina de 24 horas ou

Quadro 15 Factores que influenciam o prognóstico na hipertensão

Factor de risco	Lesão de órgão alvo	Diabetes mellitus	DCV comprovada ou doença renal
PAS e PAD	HVE electrocardiográfica (Sokolow-Lyon > 38 mm ou Cornell > 2440 mm/ms); ou IMVE por Novacode > 130 g/m ² (H), > 115 g/m ² (M).	Glicemia em jejum ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ou glicemia pós-carga > 11,0 mmol/L (198 mg/dL).	Doença cerebrovascular: AVC isquémico, hemorragia cerebral, acidente isquémico transitório.
Pressão de pulso (nos idosos)	HVE ecocardiográfica ^a [IMVE ≥ 125 g/m ² (H), ≥ 110 g/m ² (M)]		Doença cardíaca: enfarte do miocárdio, angina, revascularização coronária, insuficiência cardíaca.
Idade (H >55 anos, M >65 anos)	Espessamento da parede carotídea (EIM > 0,9 mm) ou placa		Doença renal: nefropatia diabética, insuficiência renal [creatinemia > 133 μmol/L (1,5 mg/dL) (H), > 124 μmol/L (1,4 mg/dL)(M)], proteinúria (> 300 mg/24h
Tabagismo	VOP carótida-femoral > 2 m/s		DAP
Dislipidemia: CT > 5,0 mmol/L (190 mg/dL); ou colesterol LDL > 3,0 mmol/L (115 mg/dL); ou colesterol HDL < 1,0 mmol/L (40 mg/dL) (H), < 1,2 mmol/L (46 mg/dL); ou TG > 1,7 mmol/L (150 mg/dL)	ITB < 0,9		Retinopatia avançada: hemorragias ou exsudados, edema papilar
Glicemia em jejum 5,5-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL)	Ligeiro aumento da creatinemia: 115-133 μmol/L (1,3-1,5 mg/dL) (H), 107-124 μmol/L (1,2-1,4 mg/dL) (M)		
Teste de tolerância à glicose anormal	Baixa TFGeb (<60 mL/ min/1,73 m ²) ou depuração da creatinina (<60 mL/min)		
Obesidade abdominal: perímetro da cintura > 102 cm (H), > 88 cm (M)	Microalbuminúria 30-300 mg/24 h ou índice albumina/creatinina: ≥ 22 mg/g (≥ 2,5 mg/mmol) (H), ≥ 31 mg/g (≥ 3,5 mg/mmol) (M)		
História familiar de DCV prematura: idade < 55 anos (H), < 65 anos (M)			

CT= colesterol total; DAP= doença arterial periférica; DCV= doença cardiovascular; EIM= espessura íntima-média; H= homens; HDL= lipoproteína de alta densidade; HVE= hipertrofia ventricular esquerda; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; ITB= índice tornozelo braço; LDL= lipoproteína de baixa densidade; M= mulheres; PAD= pressão arterial diastólica; PAS= pressão arterial sistólica; TFGeb= taxa de filtração glomerular estimada; TG= triglicéridos; VOP= velocidade da onda de pulso.

^aRisco máximo para a HVE concêntrica: IMVE aumentado com um índice espessura/raio da parede ≥ 0,42.

^bFórmula da *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

^cFórmula de Cockcroft-Gault.

nocturna são desaconselhadas devido à falta de precisão da colheita da amostra da urina indexando a concentração urinária de albumina à concentração urinária de creatinina.

Concluindo, existe evidência de que a lesão de órgão subclínica prediz a morte cardiovascular independentemente do SCORE, e a combinação pode melhorar a previsão do risco, especialmente em doentes de risco baixo ou moderado (SCORE 1-4%).⁴⁰⁰

4.7.8 Quem tratar, e quando iniciar tratamento antihipertensor

A decisão de iniciar tratamento antihipertensor depende da PA (Quadro 13) e do risco cardiovascular global (Quadro 15). Todos os doentes com medições de PA repetidas que demonstrem hipertensão de grau 2 ou 3 são candidatos a tratamento; um grande número de ensaios controlados com placebo demonstrou que em doentes

com esses valores de PA, a redução da PA diminui a morbidade e mortalidade cardiovasculares independentemente do seu nível de risco global.

A evidência do benefício de tratar de doentes com hipertensão de grau 1 é escassa, porque os ensaios anteriores sobre hipertensão ligeira incluíram sobretudo doentes com risco elevado.

A prontidão no início da terapêutica farmacológica depende do nível de risco cardiovascular global. A demora na obtenção do controlo da PA em doentes hipertensos de alto risco está associada a um pior prognóstico. O tratamento farmacológico deve ser iniciado rapidamente na hipertensão de grau 3, assim como em doentes com hipertensão de grau 1 ou 2 com risco cardiovascular global elevado ou muito elevado. Em doentes com hipertensão de grau 1 ou 2 com risco cardiovascular global moderado, o tratamento medicamentoso pode ser protelado por várias semanas, e naqueles com hipertensão

grau I sem quaisquer factores de risco, o tratamento pode ser adiado por vários meses. Contudo, mesmo nestes doentes, a falta de controlo da PA após um período apropriado sob medidas não farmacológicas pode levar a adicionar terapêutica medicamentosa.

Em geral, o tratamento antihipertensor precoce antes que a lesão de órgãos se desenvolva ou torne irreversível parece ser uma recomendação prudente. Isto acontece porque, em doentes hipertensos de alto risco, mesmo uma terapêutica cardiovascular intensiva – embora benéfica – não consegue baixar o risco cardiovascular global abaixo dos limites de alto risco.

O início da terapêutica antihipertensora em doentes com diabetes com PA normal alta não é actualmente suportada pela evidência de ensaios prospectivos. Por agora, parece prudente recomendar o início do tratamento em doentes com diabetes e PA normal alta se houver lesão subclínica de órgão alvo (especialmente a microalbuminúria ou proteinúria).

Em indivíduos com PA normal alta (PAS 130-139 ou PAD 85-89 mmHg) não complicada por diabetes ou eventos cardiovasculares prévios, não existe evidência acerca de benefícios terapêuticos, excepto no que diz respeito a adiar o o início da hipertensão.

As mudanças do estilo de vida e uma monitorização regular da PA devem ser recomendadas a indivíduos com PA normal alta com risco acrescido baixo ou moderado.⁴⁰¹

4.7.9 Como tratar

4.7.9.1 Estilo de vida

As intervenções no estilo de vida podem ser suficientes para doentes com PA ligeiramente elevada, e devem ser sempre aconselhadas em doentes a efectuar terapêutica antihipertensora uma vez que pode levar à diminuição da dose desses mesmos medicamentos necessária para atingir o controlo da PA.

As intervenções no estilo de vida incluem: redução de peso em indivíduos com excesso de peso; redução da utilização de sal (cloreto de sódio) para menos de 5 g/dia; restrição do consumo de álcool para não mais de 20 g/dia de etanol em homens e 10 g/dia em mulheres; actividade física regular em indivíduos sedentários.

O efeito de redução da PA pelo aumento de potássio foi bem documentado na dieta DASH (rica em fruta, vegetais, e laticínios com baixo teor de gorduras, nomeadamente colesterol assim como gorduras saturadas e totais), pelo que os doentes com hipertensão devem ser geralmente aconselhados a comer mais fruta e vegetais (4-6 porções por dia, i.e. 400 g) e a reduzir a consumo de gorduras saturadas e colesterol.

Uma vez que o tabagismo tem efeitos particularmente adversos no risco cardiovascular, devem ser feitos esforços intensivos para ajudar os fumadores hipertensos a deixarem de fumar, com terapêutica de substituição nicotínica, bupropiona ou vareniclina. Porque o efeito agudo do tabagismo sobre a pressão pode elevar a PA diurna,⁴²⁵ esta medida pode favorecer directamente o controlo da PA, pelo menos em fumadores pesados. Como a adesão a mudanças do estilo de vida a longo prazo pode ser fraca, o seu reforço é necessário em associação às medições da PA.

4.7.9.2 Fármacos antihipertensores

O grande número de ensaios aleatorizados sobre terapêutica antihipertensora, tanto os que compararam tratamento activo vs. placebo, como os que comparam regimes terapêuticos baseados em diferentes compostos, confirmam que (i): os principais benefícios da terapêutica antihipertensora são devidos à diminuição da PA *per se*, e são largamente independentes dos fármacos administrados; e (ii) os diuréticos tiazídicos e análogos (clortalidona e indapamida),

bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio, IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina podem diminuir de modo adequado a PA, e reduzir significativamente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Estes medicamentos são assim recomendados para o início e manutenção do tratamento antihipertensor, quer em monoterapia quer em combinação.

A posição dos bloqueadores beta como medicamentos antihipertensores de primeira linha tem sido questionada na última década. A última meta-análise de 147 ensaios aleatorizados³⁹⁴ relata apenas uma ligeira inferioridade dos bloqueadores beta na prevenção do AVC (uma redução de 17% em vez de 29% com outros agentes) mas um efeito similar aos outros agentes na prevenção de eventos coronários e insuficiência cardíaca, e uma eficácia superior aos outros medicamentos em doentes com um evento coronário recente. Estes achados são consistentes com o seguimento do estudo longitudinal *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).⁴²⁶ Estes dados são concordantes com um grande estudo observacional de doentes tratados com diferentes regimes terapêuticos antihipertensores por períodos mais longos que nos ensaios aleatorizados, e nos quais a incidência de eventos cardiovasculares não foi superior no grupo de tratamento baseado em atenolol *versus* outros agentes antihipertensores.⁴⁰⁵

Contudo, uma vez que os bloqueadores beta induzem um ganho de peso, têm efeitos adversos no metabolismo lipídico,³⁹⁵ e aumentam (quando comparados com outros medicamentos) a incidência da diabetes de novo, não devem ser os preferidos em doentes hipertensos com múltiplos factores de risco metabólicos (i.e. obesidade abdominal, glicemia em jejum aumentada, diminuição da tolerância à glicose), condições que aumentam o risco de aparecimento de diabetes. Isto também se aplica aos diuréticos tiazídicos, que têm efeitos dislipidémicos e diabetogénicos, especialmente quando utilizados em doses elevadas. As tiazidas foram muitas vezes administradas em conjugação com bloqueadores beta em ensaios que demonstraram um excesso relativo de diabetes de novo, fazendo assim com que a distinção entre as contribuições dos dois agentes sejam difíceis de dissociar. Contudo, isto pode não ser aplicável aos bloqueadores beta vasodilatadores como o carvedilol e o nebivolol, que têm pouca ou nenhuma acção dismetabólica, assim como uma incidência reduzida de diabetes de novo quando comparados com os bloqueadores beta convencionais. Além disso, é ainda pouco claro se a diabetes induzida por medicamentos tem o mesmo prognóstico negativo que a diabetes que ocorre naturalmente.

Os ensaios que avaliaram *endpoints* moderados sugerem outras diferenças entre vários agentes ou compostos antihipertensores: os IECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina são particularmente eficazes na redução da HVE, incluindo o componente fibrótico; também são muito eficazes na redução da microalbuminúria e proteinúria, preservando a função renal e adiando a progressão para insuficiência renal terminal; os bloqueadores dos canais de cálcio, para além de serem eficazes na HVE, parecem especialmente úteis em atrasar a progressão da hipertrofia carotídea e da aterosclerose.

A evidência no que diz respeito aos benefícios de outras classes de fármacos é muito mais limitada. Os bloqueadores-alfa₁, os agentes de acção central [agonistas adrenérgicos-alfa₂ e agonistas dos receptores da imidazolina (I₁)], e os fármacos anti-aldosterona podem reduzir efectivamente a PA. Contudo, não existem dados que documentem a capacidade destes fármacos reduzirem a morbidade e mortalidade cardiovasculares na hipertensão. Todos estes agentes têm sido utilizados como medicamentos adicionais em ensaios documentando protecção cardiovascular e podem assim ser utilizados em terapêutica combinada.

O aliscireno, que inibe o efeito da renina e pró-renina nos seus receptores específicos, baixa efectivamente a PA na hipertensão⁴²⁷ e tem um efeito antiproteinúrico. Contudo, ainda não foi demonstrado o seu efeito na morbidade e mortalidade cardiovascular, mas encontram-se a decorrer vários estudos.

As considerações sobre o custo nunca devem predominar sobre a eficácia, tolerabilidade e segurança para o doente individual. Os medicamentos com acção de 24 horas devem ser preferidos. A simplificação do tratamento melhora a adesão à terapêutica, enquanto o controlo eficaz nas 24 horas tem importância prognóstica para além do controlo da PA «no consultório». Os fármacos de acção prolongada também minimizam a variabilidade da PA, o que pode oferecer protecção contra a progressão de lesões de órgãos alvo e o risco de eventos cardiovasculares.

4.7.9.3 Tratamento combinado

Na maioria dos doentes é necessário um tratamento combinado para controlar a PA. A adição de um fármaco de outra classe deve ser vista como uma estratégia de tratamento recomendável, excepto se o fármaco inicial precisar de ser retirado devido aos efeitos secundários ou na ausência de qualquer efeito antihipertensor. A redução extra da PA associada à combinação de fármacos de duas classes diferentes é aproximadamente cinco vezes maior do que a duplicação da dose de um fármaco.⁴²⁸ A combinação de dois fármacos também pode oferecer vantagens no início do tratamento, particularmente em doentes de alto risco, para os quais pode ser desejável um controlo rápido da PA. As combinações em doses fixas simplificam o tratamento e podem melhorar a adesão do doente. Foi obtida evidência em ensaios de redução de eventos, especialmente no que diz respeito a combinação de um diurético com um IECA ou um antagonista dos receptores da angiotensina, ou bloqueador dos canais de cálcio.^{429,430}

Apesar da evidência de diminuição de eventos, a combinação bloqueador-beta/ diurético favorece o desenvolvimento de diabetes e deve ser evitada a menos que seja requerida por outras razões. A combinação de um IECA e de um antagonista dos receptores da angiotensina está associada a um aumento consistente de efeitos secundários graves.⁴³¹ Os benefícios específicos em doentes renais com proteinúria (devido a um efeito antiproteinúrico superior) aguardam confirmação em ensaios baseados em eventos.

Em 15-20% dos doentes hipertensos, é necessária uma combinação de três fármacos para conseguir um controlo da PA; a combinação mais lógica parece ser um antagonista do sistema renina-angiotensina, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético, em doses eficazes.

4.7.9.4 Objectivos da pressão arterial

Existe evidência suficiente para recomendar uma diminuição da PAS para níveis < 140 mmHg (e PAD < 90 mmHg) em todos os doentes hipertensos. A evidência falta contudo para os doentes hipertensos idosos, para os quais o benefício de baixar a PAS para níveis < 140 mmHg não foi testado em ensaios aleatorizados.

As recomendações prévias⁴⁰¹ de objectivos de PAS inferiores (< 130 mmHg) em doentes com diabetes e com risco cardiovascular muito elevado (eventos cardiovasculares prévios) não são apoiadas consistentemente pela evidência. As análises *post-hoc* de grandes ensaios (p.ex. ONTARGET, INVEST e VALUE), embora sofrendo a limitação posta pelas comparações entre grupos não-aleatorizados, sugerem que pelo menos nos doentes hipertensos de alto risco pode não haver vantagem ou até ser prejudicial reduzir a PAS abaixo dos 130 mmHg, excepto talvez para o AVC. Não pode ser excluído um fenómeno de curva em J para valores da PAS alcançada abaixo de 130 mmHg.⁴³²

Apesar das suas limitações óbvias e de uma menor força da evidência, as análises *post-hoc* dos dados de ensaios indicam uma redução progressiva da incidência dos eventos cardiovasculares com a diminuição progressiva da PAS até cerca de 120 mmHg e da PAD até cerca de 75 mmHg,⁴¹² embora o benefício adicional de valores mais baixos de PA se torne muito pequeno. É pouco provável que ocorra um fenómeno de curva em J abaixo destes valores excepto talvez em doentes com doença arteriosclerótica avançada.

Tendo como base os dados actuais, é prudente recomendar uma redução da PAS/PAD para valores entre 130-139/80-85 mmHg e, possivelmente, para valores mais próximos dos limites inferiores deste intervalo, em todos os doentes hipertensos. É desejável a obtenção de mais evidência a partir de ECAs específicos.

4.7.9.5 Hipertensão em condições especiais

Diabetes mellitus (ver Secção 4.8)

Em doentes com diabetes, o tratamento antihipertensor deve sempre ser iniciado quando a PA é $\geq 140/90$ mmHg. O início do tratamento no intervalo de PA normal alta actualmente não é apoiado por evidência de ensaios.

Uma meta-análise dos ensaios disponíveis mostrou que, na diabetes, todas as principais classes de fármacos antihipertensores protegem contra complicações cardiovasculares, provavelmente devido ao efeito protector da diminuição da PA *per se*. Assim, todos podem ser considerados para tratamento. O tratamento em combinação é muitas vezes necessário para reduzir eficazmente a PA na diabetes. Deve ser sempre incluído um antagonista do sistema renina-angiotensina (IECA/ antagonista dos receptores da angiotensina) devido à evidência do seu efeito protector superior em relação ao início ou progressão da nefropatia.

Hipertensão nos idosos

Grandes meta-análises confirmam que o tratamento é muito benéfico no doente hipertenso idoso. O benefício proporcional nos doentes com mais de 65 anos não é inferior ao dos doentes mais jovens.

A afirmação de que as classes de fármacos antihipertensores diferem significativamente na sua capacidade de reduzir a PA e de conferirem uma protecção cardiovascular, tanto em doentes jovens como em idosos, não foi provada. Assim a escolha dos fármacos não deve ser guiada pela idade. Os diuréticos tiazídicos, IECA, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas dos receptores da angiotensina e os bloqueadores-beta podem ser considerados para início e manutenção da terapêutica também nos idosos.

Nos idosos, os ensaios de resultados só estudaram doentes com uma PAS de entrada ≥ 160 mmHg, e em nenhum ensaio foi atingida uma PAS média < 140 mmHg. É necessária evidência no que diz respeito a ensaios que recrutem doentes com valores mais baixos e que alcancem valores mais baixos sob tratamento.

Está actualmente disponível evidência de que o tratamento antihipertensor também tem benefícios em doentes com idade ≥ 80 anos. O tratamento com fármacos antihipertensores deve ser continuado ou iniciado quando os doentes chegam aos 80 anos, começando por monoterapia e adicionando um segundo fármaco se necessário. Uma vez que os doentes do *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) se encontravam geralmente de boa saúde,⁴³³ em que medida é que os dados do HYVET podem ser extrapolados para octogenários mais frágeis é incerta. A decisão de tratar deve ser tomada de modo individualizado, e os doentes devem ser sempre cuidadosamente monitorizados durante o tratamento, com a PA também medida em ortostatismo.

4.7.9.6 Duração do tratamento

Geralmente, o tratamento antihipertensor deve ser mantido indefinidamente. A cessação da terapêutica em doentes hipertensos na maior parte das vezes é seguida de um retorno da PA aos níveis pré-terapêuticos.

4.7.9.7 Fármacos hipolipemiantes

Em todos os doentes hipertensos com doença cardiovascular comprovada ou com diabetes tipo 2 ou com um risco estimado de morte cardiovascular a 10 anos $\geq 5\%$ (baseado nas tabelas SCORE) deve ser considerada a terapêutica com estatinas de modo a atingir os objectivos referidos na Secção 4.9.

4.7.9.8 Terapêutica antiagregante plaquetária

A terapêutica antiagregante plaquetária, particularmente a aspirina em baixa dose, deve ser prescrita aos doentes hipertensos com eventos cardiovasculares. Também pode ser considerada em doentes hipertensos sem história de doença cardiovascular, com diminuição da função renal, ou com elevado risco cardiovascular. Nos doentes que tomam aspirina é necessário cuidado devido à possibilidade aumentada de hemorragia, sobretudo a nível gastrointestinal.

Informação actual mais importante

- A lesão de órgão alvo subclínica na hipertensão prediz a morte cardiovascular independentemente do SCORE, e uma combinação dos dois pode melhorar a previsão do risco, especialmente em doentes com risco baixo ou moderado (SCOREI-4%).
- O tratamento antihipertensor é benéfico em doentes com idade ≥ 80 anos.

Lacunas existentes na evidência

- Devem ser prescritos fármacos a todos os doentes com hipertensão grau I, mesmo quando o seu risco cardiovascular global é baixo ou moderado?
- Devem ser prescritos fármacos a idosos com hipertensão grau I, e o seu objectivo de PA deve ser $< 140/90$ mmHg?
- Deve ser iniciado tratamento em doentes com diabetes ou com um evento cérebrovascular ou cardiovascular prévio quando a PA ainda se encontra no nível normal alto, e o alvo da PA deve ser $< 130/80$ mmHg nestes doentes?
- Quais são os valores de PA mais baixos e seguros a atingir com o tratamento em diferentes condições clínicas?
- As mudanças no estilo de vida que diminuem a PA são também capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade na hipertensão?

4.8 Objectivos terapêuticos em doentes com diabetes tipo 2

Mensagens chave

- O controlo intensivo da hiperglicemia na diabetes diminui o risco de complicações microvasculares e, em menor grau, o de doença cardiovascular.
- O tratamento intensivo da PA na diabetes reduz o risco de eventos macrovasculares e microvasculares.
- Geralmente são necessários vários fármacos antihipertensores para atingir o alvo terapêutico.

Recomendações sobre diabetes mellitus

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
É recomendada uma HbA _{1c} alvo para a prevenção da DCV na diabetes $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol)	I	A	Forte	434, 435
As estatinas são recomendadas para reduzir o risco cardiovascular da diabetes.	I	A	Forte	166, 436
A hipoglicemia e o ganho excessivo de peso devem ser evitados e podem ser necessárias abordagens individualizadas (tanto para objectivos como para opções terapêuticas) nos indivíduos com uma doença complexa.	I	B	Forte	435, 437, 438
A metformina deve ser utilizada como terapêutica de primeira linha se for tolerada e não tiver contra-indicações.	Ila	B	Forte	439
Reduções posteriores da HbA _{1c} para um alvo $< 6,5\%$ (< 48 mmol/mol) (a HbA _{1c} mais baixa que é possível alcançar com segurança) pode ser útil no diagnóstico. Para os doentes com uma diabetes de longa duração este objectivo pode reduzir o risco de eventos microvasculares.	Ilb	B	Fraca	435
Os objectivos recomendados da PA na diabetes são $< 140/80$ mmHg.	I	A	Forte	440, 441
O valor alvo do colesterol LDL é $< 2,5$ mmol/L, para doentes sem doença arteriosclerótica o colesterol total pode ser $< 4,5$ mmol/L; para doentes diabéticos com risco muito elevado de DCV o valor alvo do colesterol LDL deve ser $< 1,8$ mmol/L (utilizando doses mais altas de estatinas).	Ilb	B	Fraca	442
A antiagregação plaquetária com aspirina não é recomendada para os diabéticos que não tenham evidência clínica de doença aterosclerótica.	III	A	Forte	443

DCV= doença cardiovascular; HbA_{1c}= hemoglobina glicosilada; IRC= insuficiência renal crónica; LDL= lipoproteína de baixa densidade; PA= pressão arterial; SCA= síndrome coronária aguda.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.8.1 Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em doentes com diabetes mellitus. Um controlo agressivo da hipertensão e uma redução dos níveis de colesterol com estatinas reduz o risco de eventos cardiovasculares, e existe evidência conclusiva de que um melhor controlo glicémico reduz significativamente o risco de desenvolvimento de complicações diabéticas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Embora existam dados que indiquem uma relação entre níveis aumentados de glicemia e eventos cardiovasculares, tem havido pouca evidência no que diz respeito a um objectivo específico de controlo glicémico que possa reduzir a frequência de *endpoints* cardiovasculares.

4.8.2 Evidência das recomendações actuais sobre prevenção da doença cardiovascular na diabetes

Com a excepção do controlo da glicose, a prevenção da DCV segue os mesmos princípios gerais que para os indivíduos sem diabetes. A abordagem multifactorial do tratamento para obter níveis baixos de PA e de colesterol total e LDL é particularmente importante, e muitos dos valores alvo terapêuticos são mais difíceis para os doentes com diabetes. O doente típico com diabetes tipo 2 tem múltiplos factores de risco cardiovasculares, cada um dos quais deve ser tratado de acordo com as recomendações existentes.

4.8.3 Controlo da glicemia

O UKPDS avaliou o efeito de um melhor controlo metabólico no risco de desenvolvimento de DC ou outros eventos cardiovasculares.^{434,439} O estudo demonstrou uma redução de risco para o enfarte do miocárdio de 16% que não foi estatisticamente significativa ($P = 0,052$), associada a uma diferença de 0,9% na HbA_{1c} obtida entre os grupos de tratamento intensivo e convencional. A HbA_{1c} média no grupo intensivo foi 7,0% (53 mmol/mol). Em doentes com excesso de peso tratados com metformina, foi observada uma redução de risco para o enfarte do miocárdio significativa ($P < 0,01$).

A maioria dos doentes no UKPDS foi seguida durante 10 anos de observação após ensaio.⁴⁴⁴ Não foi feita nenhuma tentativa para manter as terapêuticas anteriormente designadas e o controlo glicémico nos dois grupos convergiu rapidamente. O grupo de tratamento intensivo teve uma redução de 17% no risco relativo de morte relacionada com a diabetes ($P = 0,01$), uma redução do risco de enfarte do miocárdio de 15% ($P = 0,01$), e uma redução do risco de morte por qualquer causa de 13% ($P = 0,007$). Este efeito de «herança» também ocorreu no braço da metformina, mantendo os doentes tratados com metformina uma redução nos eventos cardiovasculares comparável à dos doentes sob terapêutica convencional. Foram observados efeitos de «herança» idênticos ao controlo glicémico intensivo e precoce em doentes com diabetes tipo I no ensaio DCCT/ EDIC.⁴⁴⁵

4.8.4 Valores alvo para a glicemia

Foram conduzidos três ensaios recentes para verificar se os eventos cardiovasculares poderiam ser mais reduzidos com valores alvo de HbA_{1c} mais baixos.^{435,438,446} No estudo ACCORD, mais de 10.000 doentes com diabetes tipo 2 e ou uma história de DCV ou factores de risco cardiovasculares adicionais, foram aleatorizados para terapêutica intensiva, com uma HbA_{1c} alvo $< 6,0\%$ (42 mmol/mol) ou um controlo glicémico padrão (HbA_{1c} entre 7,0-7,9%, 53-63 mmol/mol). A HbA_{1c} desceu rapidamente no grupo intensivo, com uma HbA_{1c} mediana de 6,7% (50 mmol/mol) aos 4 meses e 6,4%

(46 mmol/mol) ao 1 ano. O ensaio foi encerrado prematuramente aos 3,5 anos devido a uma mortalidade total significativamente aumentada no grupo de tratamento intensivo: 257 vs. 203 ($P = 0,04$) no que diz respeito à mortalidade por qualquer causa, e 135 vs. 94 ($P = 0,02$) no que diz respeito à morte por causas cardiovasculares. Houve significativamente mais casos de hipoglicemia necessitando de assistência no grupo intensivo, onde também se verificou um maior ganho de peso, significativo. A razão para os piores resultados no grupo intensivo não é clara, mas pode estar associada à hipoglicemia.

O *Action in Diabetes and Vascular Disease Trial* (ADVANCE) aleatorizou mais de 11.000 doentes com diabetes tipo 2 para um controlo padrão ou intensivo da glicose.⁴³⁵ A HbA_{1c} alvo foi de 6,5% (48 mmol/mol) (0,5% mais elevada que no ACCORD). Os níveis médios de HbA_{1c} finais foram semelhantes aos do ensaio ACCORD, mas a redução da HbA_{1c} no grupo intensivo foi atingida mais devagar no ADVANCE, com uma média de HbA_{1c} de 7% (53 mmol/mol) aos 6 meses e não atingido o valor final de 6,5% (48 mmol/mol) até aos 36 meses. O controlo intensivo reduziu significativamente o número total de eventos macrovasculares *major* (morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal) e de eventos microvasculares *major* (nefropatia ou retinopatia de novo ou a progredir), mas apenas a redução dos eventos microvasculares foi estatisticamente significativa. O ganho de peso e a hipoglicemia foram menos frequentes que no estudo ACCORD.

O *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), mais pequeno, alcançou uma HbA_{1c} mediana de 6,9% (52 mmol/mol) no grupo intensivo em comparação com 8,4% (68 mmol/mol) no grupo padrão.⁴³⁸ Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos para qualquer dos componentes individuais do evento primário ou para a mortalidade por todas as causas.

4.8.5 Meta-análises e revisões sistemáticas

Uma meta-análise sobre o controlo intensivo da glicemia incluindo dados do UKPDS, *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive), ACCORD, ADVANCE, e VADT⁴⁴⁷ mostrou uma diminuição significativa no enfarte do miocárdio não fatal e nos eventos de DC, mas nenhum efeito sobre o AVC ou a mortalidade global. Esta análise pode ser criticada porque o ensaio PROactive era um estudo da pioglitazona vs. placebo e não um ensaio sobre controlo intensivo da glicemia.⁴⁴⁸ Uma

Meta-análise mais recente examinou ensaios de controlo glicémico intensivo vs. convencional, não incluindo o PROactive, e mais uma vez identificou os ensaios UKPDS, ACCORD, ADVANCE, e VADT.⁴⁴⁹ Foram encontrados resultados semelhantes com uma redução significativa nos eventos de DC e DCV, mas sem redução na mortalidade cardiovascular ou global. Um resultado semelhante foi também encontrado noutra revisão sistemática dos mesmos dados.⁴⁵⁰

4.8.6 Pressão arterial

A hipertensão é mais comum nos doentes com diabetes tipo 2 quando comparados com a população em geral. O efeito da redução da PA no risco de desenvolvimento de DCV foi estudado em ensaios incluindo doentes diabéticos e não diabéticos, e muita da evidência existente é baseada na análise de subgrupos desses ensaios combinados. Por exemplo, nos estudos *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) e *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur), os efeitos terapêuticos foram geralmente maiores nos grupos de diabéticos que nos de não diabéticos. O *Hypertension Optimal Study* (HOT), que comparou diferentes valores alvo para a PAD, mostrou o benefício de um tratamento mais agressivo da PA (objectivo da PAD: 80 mmHg),

resultando numa redução no risco de eventos cardiovasculares em indivíduos diabéticos vs. não diabéticos.⁴⁴⁰

Num subestudo do UKPDS, os doentes com hipertensão foram aleatorizados para um tratamento antihipertensivo (PA média 144/82 mmHg) ou menos intensivo.⁴⁴¹ Verificou-se uma marcada e significativa redução do risco de AVC de 44% e uma redução não significativa do risco de enfarte do miocárdio de 21% associadas a uma redução de 10 mmHg da PAS e a uma redução de 5 mmHg na PAD. A monitorização pós-ensaio do subestudo do UKPDS não mostrou qualquer efeito de herança (i.e. O controlo intensivo da PA tem que ser mantido para manter os benefícios)⁴²⁶. No estudo ADVANCE BP, a redução da PA para uma média de 135/75 mmHg reduziu ainda mais o risco de eventos cardiovasculares e a mortalidade global.³⁹⁷

Nos doentes diabéticos, o tratamento antihipertensivo deve ser iniciado quando a PA é $\geq 140/80$ mmHg. O valor alvo de PAS tradicionalmente recomendado para a diabetes (i.e. < 130 mmHg) é baseado em evidência epidemiológica e não em evidência derivada de ensaios aleatorizados. Tem sido também muito difícil de atingir na maioria dos doentes. O recente estudo ACCORD BP⁴⁵¹ testou a hipótese de um valor alvo de PAS < 120 mmHg trazer benefícios adicionais na redução de eventos cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2. Não se verificou qualquer melhoria no *endpoint* primário, com ligeiras reduções no *endpoint* secundário de AVC, e um aumento de efeitos secundários com um valor alvo mais baixo.

As meta-análises dos ensaios disponíveis mostram que, na diabetes, todas as principais classes de fármacos antihipertensores protegem contra complicações cardiovasculares, provavelmente devido ao efeito protector da diminuição da PA *per se*. Assim, todos estes fármacos podem ser considerados nesta população.

O tratamento combinado é muitas vezes necessário para diminuir a PA com eficácia em diabéticos. Um IECA ou antagonista dos receptores da angiotensina deve sempre ser incluído devido à evidência de efeitos de protecção superiores contra o início ou progressão da nefropatia.

4.8.7 Dislipidemia

O *Heart Protection Study* (HPS) demonstrou que o tratamento com 40 mg de sinvastatina reduzia o risco de DC e AVC em indivíduos diabéticos e não diabéticos sem enfarte do miocárdio ou angina prévios.⁴³⁶ O efeito do tratamento foi independente do colesterol basal, embora o risco absoluto e o efeito do tratamento aumentassem com a elevação da concentração de colesterol. O *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), um ECA especificamente desenhado para doentes com diabetes tipo 2 sem DCV clínica, também mostrou que a redução do colesterol com 10 mg de atorvastatina diminuía o risco de eventos de DC e AVC.¹⁶⁶ Uma meta-análise confirmou os benefícios da terapêutica hipolipemiante com estatinas quando comparada com placebo em pessoas com diabetes.⁴⁵² Uma análise de subgrupos de 1501 doentes diabéticos incluídos no estudo *Treating to New Targets* (TNT) comparou a terapêutica intensiva com estatinas (80 mg de atorvastatina) com a terapêutica padrão (10 mg de atorvastatina) e mostrou uma redução no risco de eventos primários, eventos cerebrovasculares, e de todos os eventos cardiovasculares nos doentes do grupo de terapêutica intensiva.⁴⁴²

É necessária uma prevenção precoce e intensiva utilizando fármacos hipolipemiantes independentemente do valor basal do colesterol LDL, tendo como objectivo a diminuição dos valores lipídicos, particularmente em doentes com diabetes tipo 2. Nos doentes com diabetes tipo 2 com DCV comprovada ou IRC e que têm

um ou mais factores de risco para DCV, o nível óptimo de colesterol LDL deve ser $< 1,8$ mmol/L (~ 70 mg/dL). Contudo, deve ser realçado que nos doentes com diabetes tipo 2, o colesterol LDL muitas vezes mantém-se em níveis normais ou apenas moderadamente elevado, embora um dos principais factores de risco de DCV nestes doentes seja a dislipidemia diabética caracterizada por hipertrigliceridemia e um baixo colesterol HDL. Os estudos que examinaram os possíveis benefícios hipolipemiantes dos fibratos na diabetes têm revelado resultados inconsistentes.

4.8.8 Terapêutica antitrombótica

Os doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 têm uma tendência para um aumento de fenómenos trombóticos. A meta-análise *Antiplatelet Trialists' Collaboration* demonstrou benefícios da terapêutica antitrombótica em doentes diabéticos com DC clinicamente comprovada, doença cerebrovascular, ou outras formas de doença aterotrombótica.⁴⁵³ Foram analisados dados de ~ 4500 doentes diabéticos e concluiu-se que o tratamento com antiagregantes plaquetários (sobretudo aspirina) resultou numa redução significativa de 25% no risco de eventos cardiovasculares.

O papel da aspirina na prevenção primária ainda não foi provado. No estudo HOT, 75 mg de aspirina reduziram ainda mais o risco de eventos cardiovascular *major* em doentes com diabetes e hipertensão bem controlada, mas as hemorragias *major* não fatais foram significativamente mais comuns nos doentes que tomaram aspirina.⁴⁴⁰ Uma outra análise efectuada pelo *Antithrombotic Trialists' Collaboration* demonstrou uma redução não significativa de 7% no risco de eventos vasculares em doentes de alto risco devido à diabetes.⁴⁵⁴ Uma meta-análise recente de seis ECAs não encontrou uma redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardiovasculares *major* ou na mortalidade por todas as causas quando a aspirina foi comparada com placebo ou ausência de aspirina em indivíduos com diabetes e sem DCV pré-existente.⁴⁴³ A aspirina diminui significativamente o risco de enfarte do miocárdio em homens, mas não em mulheres. A evidência relacionada com o prejuízo foi inconsistente.

4.8.9 Microalbuminúria e intervenção multifactorial

A microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mg/24h) prediz o desenvolvimento da nefropatia diabética em doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, enquanto a presença de proteinúria (> 300 mg/24 h) geralmente indica uma lesão do parênquima renal já estabelecida. Nos doentes hipertensos, diabéticos e não diabéticos, a microalbuminúria – mesmo abaixo dos valores limite actualmente utilizados – prediz os eventos cardiovasculares, e foi relatada em vários estudos uma relação contínua entre a mortalidade cardiovascular e não-cardiovascular e o rácio proteína/creatinina urinário. A microalbuminúria pode ser medida a partir de amostras de urina simples (as amostras de urina de 24 horas ou urina nocturna são desencorajadas devido à imprecisão da colheita da amostra), indexando a concentração de albumina urinária à concentração de creatinina urinária. Os doentes com microalbuminúria e proteinúria devem ser tratados com um IECA ou antagonista dos receptores da angiotensina independentemente da PA basal.

O estudo *Steno-2* incluiu 160 doentes de alto risco com diabetes e microalbuminúria que foram aleatorizados para tratamento convencional, como é providenciado na medicina geral, ou para uma intervenção intensificada e multifactorial, incluindo o controlo da glicemia, estatinas, IECA, outros agentes antihipertensores, aspirina

e intervenções no estilo de vida (cessação tabágica, aumento da actividade física e dieta).⁴⁵⁵ O benefício da intervenção intensiva multifactorial foi demonstrado por uma redução significativa das complicações microvasculares após 4 anos, e uma redução de risco significativa de 53% nas complicações macrovasculares após 8 anos. Depois de mais 5 anos de seguimento observacional, foi associada a uma diminuição significativa na mortalidade cardiovascular.⁴⁵⁶ Assim, em doentes de alto risco é necessária uma intervenção multifactorial polifarmacológica de modo a obter a máxima redução do risco.

Informação actual mais importante

- O valor alvo habitual para a HbA_{1c} aumentou de < 6,5% para < 7,0%.
- A aspirina já não é recomendada na prevenção primária em indivíduos com diabetes.

Lacunas restantes na evidência

- O modo mais apropriado de alcançar o valor alvo de HbA_{1c} sem um ganho excessivo de peso ou hipoglicemia ainda não foi estabelecido.
- Os possíveis benefícios cardiovasculares dos novos fármacos antidiabéticos com baixo risco de hipoglicemia, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4, que não influenciam o peso, ou os agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide 1* (GLP1), que estão associados à perda de peso, estão actualmente a ser estudados em ECAs.

4.9 Lípidos

Mensagens chave

- Os níveis plasmáticos aumentados de colesterol total e de colesterol LDL encontram-se entre os principais factores de risco de DCV.
- A hipertrigliceridemia e um baixo nível de colesterol HDL são factores de risco independentes para a DCV.
- A terapêutica com estatinas tem um efeito benéfico sobre as consequências da DCV aterosclerótica.

4.9.1 Introdução

Estudos genéticos e anátomo-patológicos, assim como estudos observacionais e experimentais, estabeleceram o papel fundamental da dislipidemia, especialmente da hipercolesterolemia, no desenvolvimento da DCV.

No plasma, os lípidos como o colesterol e os triglicéridos estão ligados a várias proteínas (apoproteínas) formando lipoproteínas. As HDL não causam aterosclerose; pelo contrário, possuem propriedades antiaterogénicas. Em contraste, as LDL, especialmente as LDL pequenas e densas, são aterogénicas. As quilomicra e as LDL de muito baixa densidade (VLDL) não são aterogénicas, mas concentrações elevadas destas lipoproteínas ricas em triglicéridos podem causar pancreatite.

Recomendações sobre o controlo da hiperlipidemia

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os valores alvo recomendados são <5 mmol/L (menos de ~190 mg/dL) para o colesterol total plasmático e <3 mmol/L (menos de ~115 mg/dL) para o colesterol LDL em indivíduos de risco baixo ou moderado.	I	A	Forte	457, 45
Para os doentes com risco elevado de DCV é recomendado um valor alvo de colesterol LDL <2,5 mmol/L (menos de ~100 mg/dL).	I	A	Forte	459-461
Em doentes com risco de DCV muito elevado, o valor alvo de colesterol LDL recomendado é <1,8 mmol/L (menos de ~70 mg/ ou, uma redução do colesterol LDL ≥50%, quando o valor alvo não se consegue atingir).	I	A	Forte	459, 462, 463
Todos os doentes com hipercolesterolemia familiar devem ser reconhecidos como doentes de alto risco e tratados com terapêutica hipolipemiente.	I	A	Forte	464, 465
Em doentes com SCA, o tratamento com estatinas em alta dose tem de ser iniciado enquanto o doente está internado.	I	A	Forte	466, 470
Prevenção do AVC não hemorrágico: o tratamento com estatinas deve ser iniciado em todos os doentes com doença aterosclerótica diagnosticada e em doentes com alto risco de DCV. O tratamento com estatinas deve ser iniciado em doentes com história de AVC isquémico não-cardioembólico.	I	A	Forte	469, 470
A doença arterial oclusiva dos membros inferiores e a doença carotídea são equivalentes em risco da DC e a terapêutica hipolipemiente é recomendada.	I	A	Forte	471, 472
As estatinas devem ser consideradas como fármacos de primeira linha em doentes transplantados com dislipidemia.	IIa	B	Forte	473
A insuficiência renal crónica (estadios 2-5, i.e. TFG < 90 mL/min/1,73 m ²) é reconhecida como equivalente em risco da DC e o valor alvo do colesterol LDL nestes doentes deve ser adaptado ao grau de insuficiência renal.	IIa	C	Forte	474

AVC= acidente vascular cerebral; DC= doença coronária; DCV= doença cardiovascular; LDL= lipoproteína de baixa densidade; SCA= síndrome coronária aguda; TFG= taxa de filtração glomerular.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

4.9.2 Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

A maioria do colesterol plasmático é normalmente transportador nas LDL e, para um amplo intervalo de concentrações de colesterol, existe uma associação positiva forte e graduada entre o colesterol total e o colesterol LDL e o risco de DCV.⁴⁵⁷

Esta associação aplica-se a indivíduos (mulheres e homens) sem DCV assim como a doentes com doença comprovada.

A evidência de que reduzindo o colesterol LDL plasmático se reduz o risco de DCV é inequívoca; os resultados de estudos epidemiológicos assim como de ensaios com *endpoints* angiográficos ou clínicos confirmam que a redução do colesterol LDL deve ser uma das preocupações mais importantes na prevenção da DCV.⁴²

Uma meta-análise de muitos ensaios mostrou uma clara redução relativa dose-dependente na DCV com a redução do colesterol LDL. Cada redução do colesterol LDL de 1,0 mmol/L está associada a uma redução correspondente de 20-25% na mortalidade por DCV e no enfarte do miocárdio não fatal. Ensaios mais recentes confirmaram que a redução do colesterol LDL para valores < 1,8 mmol/L (~70 mg/dL) está associada ao mais baixo risco de eventos recorrentes de DCV em populações sob prevenção secundária.⁴⁵⁹ Assim, o valor alvo de colesterol LDL para indivíduos de muito alto risco deve ser < 1,8 mmol/L (~70 mg/dL) ou uma redução ≥ 50% em relação ao valor basal de colesterol LDL.

4.9.3 Apolipoproteína B

Uma vez que os níveis de apoB (a principal apoproteína das lipoproteínas aterogénicas) têm sido medidos tão frequentemente em estudos de efeitos, em paralelo com o colesterol LDL, a apoB pode ser substituída pelo colesterol LDL,⁴⁷⁵ mas não adiciona nada de novo à avaliação do risco. Com base na evidência disponível, parece que a apoB é um marcador de risco semelhante ao colesterol LDL e um melhor índice da adequação da terapêutica para diminuição das LDL.⁴⁷⁶ Também, parece haver menos erros laboratoriais na determinação da apoB do que na do colesterol LDL, especialmente em doentes com hipertrigliceridemia, e os laboratórios poderiam providenciar facilmente e de modo pouco oneroso medições padronizadas da apoB. Contudo, a apoB não é actualmente determinada na maioria dos laboratórios; os seus valores devem ser < 80 e < 100 mg/dL em indivíduos com risco de DCV muito elevado ou elevado, respectivamente.

4.9.4 Triglicéridos

A hipertrigliceridemia é um factor de risco de DCV independente e significativo, mas parece que a associação não é tão forte como para a hipercolesterolemia.⁵⁵ A associação do risco é mais forte para a hipertrigliceridemia moderada que para a grave (> 10 mmol/L ou ~900 mg/dL), que é por outro lado um factor de risco para a pancreatite. Contudo, não existem ensaios aleatorizados que providenciem evidência suficiente para deduzir valores alvo para os triglicéridos.

Actualmente, triglicéridos em jejum > 1,7 mmol/L (~150 mg/dL) continuam a ser considerados como um marcador de risco aumentado, mas concentrações ≤ 1,7 mmol/L não são valores alvo terapêuticos baseados na evidência. Existe evidência de que os triglicéridos pós-prandiais podem prever ainda melhor o risco de DC, uma vez que os indivíduos se encontram no período pós-prandial na maioria do tempo.⁴⁷⁷ No entanto, devido à falta de standardização, a medição dos triglicéridos pós-prandiais não é recomendada.

4.9.5 Colesterol das lipoproteínas de alta densidade

Baixas concentrações de colesterol HDL estão independentemente associadas a um maior risco de DCV, pelo que o colesterol HDL também está incluído nas novas tabelas SCORE.⁴⁷⁸ A combinação de

triglicéridos moderadamente elevados e baixas concentrações de colesterol HDL é muito comum em doentes de alto risco com diabetes tipo 2, obesidade abdominal, resistência à insulina, e sedentários do ponto de vista físico. Faz parte de um padrão de alterações nas lipoproteínas plasmáticas caracterizado por uma tríade de aumento dos triglicéridos, presença de LDL pequenas, densas e muito aterogénicas, e baixas concentrações de colesterol HDL. Estas baixas concentrações de colesterol HDL podem assemelhar-se à hipercolesterolemia (devido às elevadas concentrações de colesterol LDL) como factores de risco para a DC.⁴⁷⁹ Contudo, ainda não existe suficiente evidência científica para considerar um valor de colesterol HDL como alvo terapêutico, embora um colesterol HDL < 1,0 mmol/L (~40 mg/dL) em homens e < 1,2 mmol/L (~45 mg/dL) em mulheres possa ser considerado marcador de risco aumentado.

4.9.6 Lipoproteína(a)

A lipoproteína(a) é uma lipoproteína de baixa densidade à qual se encontra ligada uma proteína adicional chamada apolipoproteína(a). Concentrações elevadas de Lp(a) estão associadas a um risco aumentado de DC e AVC isquémico, embora nenhuma intervenção aleatorizada tenha demonstrado que reduzindo a Lp(a) se diminui o risco de DCV.⁴⁸⁰ Não existe qualquer justificação actualmente para o rastreio da Lp(a) na população em geral, nem evidência de que algum valor deva ser considerado como alvo.

4.9.7 Índice apolipoproteína B/ apolipoproteína AI

A apolipoproteína AI (apoAI) é a principal apoproteína das HDL. O índice apoB: apoAI é para além de qualquer dúvida um dos mais fortes marcadores de risco.^{475,481} Contudo, ainda não se encontra estabelecido se esta variável deve ser utilizada como objectivo terapêutico. Como a medição dos níveis de apolipoproteínas não se encontra disponível para todos os médicos na Europa, é mais onerosa que as variáveis lipídicas correntemente utilizadas, e não adiciona mais informações, a sua utilização não é para já geralmente recomendada.

4.9.8 Variáveis lipoproteicas calculadas

Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

O colesterol das lipoproteínas de baixa densidade pode ser doseado directamente, mas geralmente é calculado utilizando a fórmula de Friedewald:⁴⁸²

Em mmol/L: colesterol LDL = colesterol total – colesterol HDL –
– (0,45 × triglicéridos)

Em mg/dL: colesterol LDL = colesterol total – colesterol HDL –
– (0,2 × triglicéridos)

O cálculo só é válido quando a concentração de triglicéridos é < 4,5 mmol/L (400 mg/dL), uma vez que a razão triglicéridos/colesterol nas lipoproteínas de transporte de triglicéridos (VLDL e quilomicra) aumenta progressivamente à medida que a hipertrigliceridemia aumenta em gravidade.

Colesterol não-HDL

O colesterol não-HDL inclui o colesterol das LDL, lipoproteínas de densidade intermédia, e partículas de VLDL. O colesterol não-HDL prediz o risco de DCV de maneira semelhante ou ainda melhor que o colesterol LDL.⁴⁸³ Os limites do LDL podem ser transformados em limites não-HDL somando 0,8 mmol/L (30 mg/L). Calculado pela simples subtracção do colesterol HDL ao colesterol total, o colesterol não-HDL – ao contrário do colesterol LDL –, não necessita que a concentração de triglicéridos seja < 4,5 mmol/L (~400 mg/dL).

Sendo assim, é uma melhor medida que o colesterol LDL calculado, especialmente em doentes com elevadas concentrações de triglicéridos sem ser em jejum. Tal como a apoB, o colesterol não-HDL é uma medida da concentração de lipoproteínas aterogénicas no plasma, mas mais acessível que as medições de apoB e apoA1.

4.9.9 Exclusão de dislipidemias secundárias

A presença de dislipidemias secundárias a outras doenças deve ser excluída antes do início do tratamento, especialmente farmacológico, porque muitas vezes o tratamento da doença subjacente melhora a hiperlipidemia e não será necessário outra terapêutica hipolipidemiante. Isto é particularmente certo no caso do hipotireoidismo.

As dislipidemias secundárias também podem ser causadas por excesso do consumo de álcool, diabetes, síndrome de Cushing, doenças hepáticas e renais, e vários fármacos (p.ex. corticoides, isotretinoína, e etretinato, ciclosporina). Os doentes que podem ter dislipidemias genéticas como a hipercolesterolemia familiar devem, se possível, ser referenciados para avaliação especializada, que pode incluir um diagnóstico de genética molecular.

4.9.10 Quem deve ser tratado e quais são os objectivos?

Em geral, o nível sérico de colesterol total deve ser < 5 mmol/L (~190 mg/dL), e o colesterol LDL deve ser < 3 mmol/L (~115 mg/dL). Em doentes com risco mais elevado de DCV, os valores alvo devem ser mais baixos (ver abaixo).

A maior prioridade para o tratamento deve ser dada aos doentes com DCV, independentemente do seu perfil lipídico.⁴⁸⁴ Nestes

doentes com risco de DCV muito elevado o valor alvo de colesterol LDL é < 1,8 mmol/L (menos de ~70 mg/dL) ou uma redução do colesterol LDL ≥ 50% quando o valor alvo não consegue ser atingido.

Em doentes com alto risco de DCV deve ser considerado um valor alvo de colesterol LDL < 2,5 mmol/L (menos de ~100 mg/dL).

Em indivíduos com risco moderado (nível SCORE ≥ 1 e < 5%), deve ser considerado como valor alvo um colesterol LDL < 3,0 mmol/L (menos de ~115 mg/dL).

Em indivíduos assintomáticos, o primeiro passo é a avaliação do risco cardiovascular global e a identificação dos componentes do risco que podem ser modificados.⁴² A avaliação do risco deve ser repetida a intervalos de 5 anos, se o risco absoluto de DCV for baixo e/ou não houver alterações significativas nos valores recomendados dos principais factores de risco.

A avaliação do risco global não diz respeito aos doentes com hipercolesterolemia familiar, uma vez que um colesterol total > 8 mmol/L (~320 mg/dL) e um colesterol LDL > 6 mmol/L (~240 mg/dL) por definição, colocam estes doentes num elevado risco global de DCV. A hipercolesterolemia familiar é uma doença congénita de transmissão dominante afectando ~1 em 500 indivíduos de ascendência Europeia (heterozigotos), frequentemente causada por uma mutação no receptor das LDL, e é caracterizada por níveis muito elevados de colesterol LDL (geralmente 5-10 mmol/L, ou ~200-400 mg/dL).⁴²

O benefício da terapêutica redutora do colesterol depende dos níveis de risco iniciais: quanto mais alto o risco, maior o benefício (Quadro 16). Não há diferenças quanto aos efeitos

Quadro 16 Estratégias de intervenção em função do risco cardiovascular global e do nível de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

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 155 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 lipídica	Sem intervenção lipídica	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado.
Classe ^a /Nível ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 e < 5	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado.	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado.	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco se não controlado.
Classe ^a /Nível ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 e < 10, ou alto risco	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco.	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.
Classe ^a /Nível ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 ou muito alto risco	Intervenção no estilo de vida. Considerar fármaco*	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.	Intervenção no estilo de vida e intervenção farmacológica imediata.
Classe ^a /Nível ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Quadro de referência.⁴²

CV= cardiovascular; LDL= lipoproteína de baixa densidade.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

benéficos na redução do colesterol entre homens e mulheres e entre jovens e mais idosos, mesmo nos indivíduos com idade > 75 anos, embora os benefícios em mulheres saudáveis não tenham sido provados.⁴⁸⁵

Embora um colesterol HDL baixo seja um factor de risco independente para a DCV, não tendo ainda sido definidos valores alvo terapêuticos, mas podem ser consideradas as concentrações $\leq 1,0$ mmol/L (~40 mg/dL) em homens e $\leq 1,2$ mmol/L (~45 mg/dL) em mulheres. Do mesmo modo, são os triglicéridos em jejum devem ser 1,7 mmol/L (~ 150 mg/dL).

4.9.11 Doentes com doença arterial periférica

A doença arterial obstrutiva dos membros inferiores e a doença arterial carotídea são características equivalentes de risco à DC, e a terapêutica hipolipemiante é recomendada nestes doentes independentemente do seu perfil lipídico plasmático.^{472,486} Contudo, um aumento da EIM carotídea sem evidência de placas ateroscleróticas não é uma indicação para terapêutica hipolipemiante em doentes sem DCV comprovada ou outros factores de risco.

Embora o aneurisma da aorta abdominal também seja uma condição de risco equivalente à DC, não existe evidência conclusiva de que o tratamento com estatinas reduza a morbidade e mortalidade por DCV peri-operatórias nestes doentes.^{220,487} O benefício do tratamento hipolipemiante na aterosclerose noutro tipo de artérias (p.ex. artérias da retina) ainda não foi provado.⁴⁸⁸

4.9.12 Prevenção de AVCs

Em contraste com observações prévias, estudos recentes demonstraram que níveis de colesterol elevados constituem um factor de risco para o AVC isquémico mas não para o hemorrágico.⁴⁸⁹ Vários ensaios sobre estatinas relataram reduções significativas nas taxas de AVC em doentes com DC ou com risco elevado, devido a uma redução nas taxas de AVC isquémico.⁴⁶⁹ Concentrações aumentadas de triglicéridos e um baixo colesterol HDL estão também associados ao AVC não hemorrágico.^{490,491} Assim sendo, os doentes com doença cerebrovascular isquémica merecem o mesmo grau de atenção no tratamento dos lípidos plasmáticos que os doentes com DC.

Na prevenção do AVC, o tratamento com estatinas deve ser iniciado em todos os doentes com doença aterosclerótica comprovada e em doentes com risco elevado de desenvolvimento de DCV. Após um evento cerebrovascular, as estatinas devem ser iniciadas em doentes com história de AVC isquémico não cardioembólico ou acidente isquémico transitório para a prevenção de eventos cardiovasculares futuros, mas devem ser evitadas no seguimento de um AVC hemorrágico a menos que haja evidência de doença aterosclerótica ou risco elevado de DCV.

4.9.13 Doentes com doença renal

A doença renal crónica é caracterizada por uma dislipidemia mista (triglicéridos elevados, colesterol LDL elevado e colesterol HDL baixo).⁴⁹² A microalbuminúria é um factor de risco de DCV, que aumenta progressivamente desde uma TFG normal até à doença renal terminal. A IRC (estádios 2-5, i.e. uma TFG < 90 mL/min/1,73 m²) é reconhecida como equivalente de risco da DC, e o valor alvo do colesterol LDL para estes doentes foi adaptado ao grau de insuficiência renal.⁴² A dose de estatinas deve ser modificada de acordo com a TFG. A terapêutica com estatinas tem um efeito benéfico sobre os eventos da DCV nos estádios 2 e 3 da IRC e retarda a perda da função renal.⁴⁹³

4.9.14 Doentes transplantados

A dislipidemia é comum em doentes submetidos a transplante de órgão devido a uma combinação de factores relacionados com a doença subjacente, estilo de vida e tratamento, incluindo a terapêutica imunossupressora. O controlo do risco de DCV é uma prioridade nesta população de doentes, e é frequentemente necessária a terapêutica farmacológica. As estatinas são recomendadas como fármacos de primeira linha.

O tratamento deve ser iniciado com doses baixas e cuidadosamente ajustado, na perspectiva das potenciais interacções medicamentosas, particularmente com a ciclosporina. Em doentes intolerantes às estatinas ou que têm uma dislipidemia significativa e um alto risco residual apesar da dose máxima de estatina tolerada, pode ser considerada uma terapêutica alternativa ou adicional: o ezetimibe, para os doentes cuja principal característica é um elevado nível de colesterol LDL, fibratos (com cautela se em combinação com estatinas) ou niacina para os doentes com hipertrigliceridemia e/ou baixo colesterol HDL.⁴⁹⁴

4.9.15 Doentes com síndrome coronária aguda

Em todos os doentes com SCA, o tratamento com estatinas em altas doses deve ser iniciado o mais cedo possível enquanto os doentes estão internados, tendo como objectivo um colesterol LDL < 1,8 mmol/L (~70 mg/dL).^{466,467} O tratamento farmacológico precoce deve ser combinado com mudanças efectivas do estilo de vida e especialmente com conselhos dietéticos após a alta hospitalar. Os níveis séricos de lípidos devem ser avaliados 4-6 semanas após a SCA para determinar se o valor alvo foi atingido e se o tratamento deve ser continuado com a mesma dose ou se esta tem de ser ajustada.

4.9.16 Fármacos

Os fármacos hipolipemiantes actualmente disponíveis incluem os inibidores da reductase da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (estatinas), fibratos, sequestradores dos ácidos biliares (resinas de permuta aniónica), niacina (ácido nicotínico), e inibidores selectivos da absorção do colesterol (p.ex. ezetimibe).

As estatinas, ao reduzirem o colesterol LDL, diminuem a morbidade e mortalidade cardiovasculares assim como a necessidade de intervenções nas artérias coronárias.^{166,436} As estatinas em doses que reduzem eficazmente o colesterol LDL em 50% também parecem parar a progressão ou mesmo contribuir para a regressão da aterosclerose coronária.⁴⁹⁵ Sendo assim, devem ser utilizadas como fármacos de primeira linha em doentes com hipercolesterolemia ou hiperlipidemia mista.

Ocasionalmente verifica-se uma elevação das enzimas hepáticas no plasma, que na maioria dos casos é reversível: 5-10% dos doentes sob estatinas desenvolvem miopatia, mas a rabdomiólise é extremamente rara. O risco de miopatia pode ser minimizado identificando doentes vulneráveis e/ou evitando interacções das estatinas com fármacos específicos (Quadro 17). Uma vez que a prescrição de estatinas é efectuada a longo prazo, as possíveis interacções com outros fármacos merecem uma atenção especial e contínua, dado que muitos doentes se encontrarão sob terapêutica farmacológica para patologias concomitantes.⁴⁹⁶

De uma maneira geral, o perfil de segurança das estatinas é aceitável, e as primeiras observações de que a terapêutica hipolipemiante poderia contribuir para um aumento da mortalidade não-cardiovascular (p.ex. neoplasias, suicídio, depressão) ou de doenças mentais não foram confirmadas. Existem relatos que indicam um

Quadro 17 Fármacos seleccionados que podem aumentar o risco de miopatia e de rabiomiólise quando utilizados concomitantemente com estatinas (inibidores do CYP3A4/ substratos ou outros mecanismos)

Ciclosporina, tacrolimus
Macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina)
Antifúngicos azólicos (itraconazol, cetoconazol, fluconazol)
Bloqueadores dos canais de cálcio (mibefradil, diltiazem, verapamil)
Nefazodona
Inibidores das proteases do VIH (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
Sildenafil
Outros Digoxina, niacina, fibratos (especialmente o gemfibrozil)

aumento da glicemia e dos níveis de HbA_{1c}, i.e. um risco aumentado de diabetes tipo 2, como possível efeito adverso da terapêutica com estatinas a longo prazo, mas os benefícios das estatinas compensam em muito os riscos na grande maioria dos doentes.^{497,498}

Outras terapêuticas para além das estatinas: os inibidores selectivos da absorção do colesterol não são utilizados em monoterapia para diminuir as concentrações de colesterol LDL. Os sequestradores dos ácidos biliares diminuem o colesterol total e o LDL, mas tendem a aumentar as concentrações de triglicéridos. Os fibratos e a niacina são utilizados principalmente para a redução dos triglicéridos e para o aumento do colesterol HDL, enquanto os óleos de peixe (ácidos gordos ómega-3) em doses de 2-4 g/dia são utilizados para a redução dos triglicéridos.^{479,499}

Quando os triglicéridos excedem os 10 mmol/L (~900 mg/dL), devem ser reduzidos de maneira a prevenir a pancreatite, não apenas com fármacos, mas também com restrição alcoólica, tratamento da diabetes com insulina, suspensão de terapêutica com estrogénios, etc. Nos raros doentes com hipertrigliceridemia primária grave, é necessário restringir o aporte de álcool e restringir severamente a gordura de cadeias longas, tanto de origem animal como vegetal. Os fibratos são os fármacos de escolha para estes doentes, e a prescrição de ácidos gordos ómega-3 pode ser adicionada se os triglicéridos não diminuírem de modo adequado.

4.9.17 Associações terapêuticas

Os doentes com dislipidemia, particularmente aqueles com DCV comprovada, diabetes, ou indivíduos assintomáticos de alto risco, podem nem sempre atingir os objectivos terapêuticos. Sendo assim, a terapêutica combinada pode ser necessária.

A combinação de uma estatina e um sequestrador dos ácidos biliares ou a combinação de uma estatina e ezetimibe podem ser utilizadas para uma maior redução do colesterol LDL do que a que consegue ser atingida com qualquer dos fármacos em monoterapia. Outra vantagem do tratamento combinado é a de que podem ser utilizadas doses mais baixas de estatinas, diminuindo assim o risco de efeitos adversos associados a doses superiores. Contudo, as estatinas

devem ser utilizadas na dose máxima tolerada de modo a alcançar o valor alvo de colesterol sem ter necessidade de terapêutica combinada.⁵⁰⁰

A combinação de niacina e uma estatina aumenta o colesterol HDL e diminui os triglicéridos de maneira mais eficaz que qualquer dos fármacos isoladamente, sendo o *flushing* ou rubor cutâneo o principal efeito adverso da niacina, que pode afectar a adesão. A adição de laropripant à niacina pode ajudar a diminuir a incidência deste efeito adverso.

Os fibratos, especialmente o fenofibrato, podem ser úteis, não apenas na redução de elevadas concentrações de triglicéridos e no aumento do colesterol HDL, mas também podem diminuir ainda mais o colesterol LDL, quando em associação com uma estatina. Devem ser evitados outros fármacos metabolizados pelo citocromo P450 quando esta combinação é prescrita. Os fibratos devem ser preferencialmente administrados de manhã e as estatinas à noite, para minimizar as concentrações de pico de dose e diminuir o risco de miopatia. Os doentes têm de ser instruídos acerca dos sintomas de alerta (mialgias) mesmo que estes efeitos sejam muito raros. É aconselhado evitar a combinação do gemfibrozil num tratamento com estatinas.

Se os valores alvo não conseguem ser alcançados mesmo com doses máximas de terapêutica hipolipemiente ou combinações terapêuticas, os doentes mesmo assim beneficiarão com o tratamento na mesma medida em que a dislipidemia tiver melhorado. Nestes doentes, uma maior atenção a outros factores de risco pode ajudar a reduzir o risco global.

4.9.18 Aferese de lipoproteínas de baixa densidade

Os raros doentes com hipercolesterolemia grave, particularmente com hipercolesterolemia familiar em homozigotia, requerem a avaliação especializada para a necessidade da LDL aferese. Com esta técnica onerosa mas eficaz, as LDL são removidas do plasma durante a circulação extracorporeal, semanal ou bissemanalmente. A aferese das LDL deve ser combinada com terapêutica hipolipemiente.

Informação actual mais relevante

- A principal medição lipídica recomendada é o colesterol LDL, para rastreio e avaliação do risco assim como para o alvo terapêutico.
- O colesterol HDL também é um factor de risco forte e é recomendada a sua utilização na estimativa do risco, mas não é recomendado como um alvo para a terapêutica.

Lacunas restantes na evidência

- Ainda é insuficiente a evidência para considerar valores alvo terapêuticos para os triglicéridos ou colesterol HDL, que reduzam os eventos de DCV e a mortalidade.
- Ainda é insuficiente a evidência para provar que a diminuição da Lp(a) com terapêutica com estatinas pode reduzir o risco de DCV.
- O colesterol não-HDL é uma melhor medição que o colesterol LDL calculado, mas ainda não existe informação sobre a sua implicação prática.
- Não existe evidência de que alguns alimentos funcionais com efeito hipolipemiantes possam reduzir o risco de DCV.
- Os dados existentes são insuficientes para provar se o tratamento combinado com diferentes fármacos hipolipemiantes pode reduzir o risco de eventos de DCV e a mortalidade.

4.10 Antitrombóticos

4.10.1 Terapêutica antiagregante plaquetária em indivíduos sem doença cardiovascular

A prevenção primária em indivíduos sem doença cardíaca ou cerebrovascular conhecida foi investigada utilizando terapêutica de longo prazo com aspirina vs. controlo numa revisão sistemática de seis ensaios incluindo 95.000 indivíduos. Foi relatada uma redução de risco de 0,57% para 0,51% por ano de eventos vasculares graves pelo *Antithrombotic Trialists' Collaboration*.⁵⁰⁷ Esta redução proporcional do risco de 12% foi sobretudo devida a uma redução no enfarte do miocárdio não fatal. Verificou-se um ligeiro aumento do AVC hemorrágico e uma redução do AVC isquémico. O efeito global no AVC não foi estatisticamente significativo. As hemorragias *major* gastrointestinais e extracranianas aumentaram 0,03% por ano. O risco de mortalidade vascular não foi alterado pelo tratamento com aspirina. A aspirina não pode ser recomendada como prevenção primária devido ao seu risco aumentado de hemorragias graves. Em indivíduos com múltiplos factores de risco, o clopidogrel foi testado vs. aspirina no ensaio *Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance* (CHARISMA) e não mostrou benefícios significativos.⁵¹⁴

4.10.2 Terapêutica antiagregante plaquetária em doentes com doença cardiovascular ou cerebrovascular conhecida

Na fase aguda da isquemia cerebral, a aspirina reduziu o risco de novos eventos vasculares dentro de 2-4 semanas (RR' 0,78; IC 95%: 0,76-0,80), prevenindo quatro AVCs recorrentes e 5 mortes de causa vascular por 1000 doentes tratados.⁵¹⁵

No seguimento de um episódio de isíndrome coronária aguda [angina instável, NSTEMI, enfarte do miocárdio com elevação de ST (STEMI)], a terapêutica dupla de antiagregação plaquetária com clopidogrel e aspirina reduziu o risco de enfarte do miocárdio, AVC

e morte após 14 dias de 10,1% para 9,2% ($P = 0,002$) nos doentes com STEMI [*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial* (COMMIT)],⁵⁰⁴ e de 6,4% para 4,5% ($P = 0,03$) após um período de 8 meses em doentes com NSTEMI [*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE)].⁵⁰⁵

Em doentes com SCA para os quais está planeada uma terapêutica invasiva precoce, a terapêutica dupla de antiagregação plaquetária com um inibidor da P2Y12 (ticagrelor ou prasugrel) adicionado à aspirina foi superior ao clopidogrel e aspirina. Com a administração de ticagrelor por 12 meses, o *endpoint* composto de morte de causa vascular, enfarte do miocárdio ou AVC ocorreu em 9,8% quando comparado com 11,7% no grupo que recebeu clopidogrel (RC 0,84; IC 95%: 0,77-0,92; $P < 0,001$). Não foi encontrada uma diferença significativa na frequência de hemorragias *major*.⁵⁰¹⁻⁵⁰³

Com o prasugrel, o *endpoint* de eficácia primário ocorreu em 9,9% dos doentes quando comparado com 12,1% recebendo clopidogrel (RR' 0,81; IC 95%: 0,73-0,90; $P < 0,001$). O risco de hemorragias *major* foi superior com o prasugrel.⁵⁰¹

Na prevenção secundária a longo prazo após enfarte do miocárdio, AVC ou DAP, a aspirina é o fármaco mais estudado. Numa meta-análise de 16 ensaios incluindo 17.000 indivíduos, a *Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009*⁵⁰⁷ verificou-se que a administração de aspirina estava associada a eventos vasculares graves em 6,7% dos doentes por ano vs. 8,2% dos controlos. O risco total de AVC foi de 2,08% por ano vs. 2,59% ($P = 0,002$) e o de eventos coronários de 4,3% por ano vs. 5,3% ($P = 0,0001$). A aspirina foi associada a uma redução de 10% na mortalidade global (RR' 0,90; IC 95%: 0,82-0,99), e foi também associada a um excesso significativo de hemorragias *major*; contudo, os benefícios da aspirina excedem o risco hemorrágico.

Em doentes com enfarte do miocárdio prévio, AVC ou doença arterial periférica, o clopidogrel foi testado contra a aspirina no ensaio *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE),⁵⁰⁹ que demonstrou uma ligeira superioridade do clopidogrel; a taxa de eventos vasculares graves foi de 5,32% por ano

Recomendações sobre a terapêutica antitrombótica

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Na fase aguda da síndrome coronária aguda e nos 12 meses seguintes, é recomendada uma terapêutica com dupla antiagregação plaquetária com um inibidor da P2Y12 (ticagrelor ou prasugrel) adicionado à aspirina a menos que seja contraindicada devido a risco excessivo de hemorragia.	I	B	Forte	504-503
O clopidogrel é recomendado (600 mg de dose de carga, 75 mg dose diária) em doentes que não possam tomar ticagrelor ou prasugrel	I	A	Forte	504, 505
Na fase crónica (> 12 meses) após enfarte do miocárdio, é recomendada a aspirina para prevenção secundária	I	A	Forte	506, 507
Em doentes com acidente isquémico transitório não cardioembólico ou AVC isquémico, é recomendada prevenção secundária com dipiridamol e aspirina ou apenas clopidogrel.	I	A	Forte	507-511
Em caso de intolerância ao dipiridamol (cefaleias) ou clopidogrel, é recomendada apenas a aspirina.	I	A	Fraca	506- 507
Em doentes com acidentes isquémicos transitórios não cardioembólicos, a anticoagulação não é superior à aspirina e não é recomendada.	III	B	Fraca	512, 513
A aspirina e o clopidogrel não podem ser recomendados em indivíduos sem doença cardiovascular ou cerebrovascular devido ao risco aumentado de hemorragia <i>major</i> .	III	B	Fraca	507

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

com o clopidogrel vs. 5,83% com a aspirina ($P = 0,043$). Verificaram-se ligeiramente mais hemorragias com a aspirina.

A terapêutica dupla antiagregante plaquetar com clopidogrel e aspirina vs. clopidogrel em doentes com acidente isquémico transitório e AVC isquémico foi associada a um excesso de hemorragias graves no ensaio Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke (MATCH),⁵¹⁰ pelo que não é recomendada na isquemia cerebral.

Em doentes com AVC isquémico não cardioembólico prévio, a terapêutica dupla antiagregante plaquetar com dipiridamol e aspirina mostrou superioridade sobre a aspirina.⁵¹¹ Nestes doentes os antagonistas orais da vitamina K não são superiores à aspirina e estão associados a um maior risco hemorrágico.^{512,513}

Em doentes com acidente isquémico transitório ou AVC isquémico, uma comparação directa entre dipiridamol mais aspirina vs. clopidogrel em monoterapia⁵⁰⁸ mostrou que os dois regimes tinham taxas semelhantes de AVC recorrente, incluindo AVC hemorrágico (916 vs. 898; RR 1,01; IC 95%: 0,92-1,11). Verificou-se uma maior frequência de eventos hemorrágicos *major* com o dipiridamol mais aspirina (4,1% vs. 3,6%). O AVC, enfarte do miocárdio e morte de causa vascular ocorreram em 13,1% em ambos os grupos. Os dois regimes podem ser considerados equivalentes.

Finalmente para a orientação relativa à utilização de fármacos cardioprotectores após síndromes coronárias agudas, referenciamos para as recomendações existentes para esta condição; este assunto não será tratado nas recomendações sobre prevenção.

4.10.3 Terapêutica antitrombótica na fibrilhação auricular

O AVC é a complicação mais grave da FA. A FA muitas vezes é subdiagnosticada e subtratada em doentes internados com AVC isquémico agudo. As recomendações para a terapêutica antitrombótica devem ser baseadas na presença (ou ausência) de factores de risco de AVC e tromboembolismo, e para uma revisão mais profunda referenciamos as recomendações recentes do Grupo de Trabalho para o Controlo da Fibrilhação Auricular da *European Society of Cardiology*.^{516,517}

Informação recente mais relevante

- Em doentes com SCA, a terapêutica dupla antiagregante plaquetar com um inibidor da P2Y12 e aspirina é superior ao clopidogrel e aspirina.

Lacunas restantes na evidência

- A experiência a longo prazo com os novos fármacos antiagregantes plaquetares ainda é limitada.

4.11 Adesão

Mensagens chave

- A adesão à terapêutica em indivíduos de alto risco e em doentes com DCV ainda é baixa.
- Vários tipos de intervenções são eficazes para melhorar a adesão à terapêutica.

4.11.1 Porque é que os doentes não cumprem a terapêutica prescrita?

Numerosos estudos mostraram que a adesão à terapêutica em indivíduos de alto risco e doentes com DCV é baixa, resultando em

Recomendações sobre a aderência dos doentes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os médicos devem avaliar a adesão à medicação e identificar razões para a falta de adesão de modo a individualizar intervenções futuras segundo as necessidades do doente ou pessoa em risco.	I	A	Forte	518-520
Na prática clínica, é recomendado reduzir a dosagem necessária ao menor nível aceitável. Além disso, deve ser implementada uma monitorização e <i>feedback</i> repetidas. Se possível, devem ser promovidas multisessões ou intervenções comportamentais multicomponentes, no caso de falta de adesão persistente.	Ila	A	Forte	520

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

piores resultados e custos com os cuidados de saúde mais elevados. Por exemplo, 1 mês após um enfarte agudo do miocárdio, 25-30% dos doentes suspendem pelo menos um fármaco, com um declínio progressivo na adesão ao longo do tempo. Após um ano, < 50% dos

Quadro 18 Razões para a falta de adesão à medicação segundo a Organização Mundial de Saúde⁵¹⁸

Categoria de não-adesão	Exemplo
Sistema de saúde	Fraca qualidade da relação entre provedor – doente; pouco conhecimento sobre a medicação e/ou fraca aceitação de recomendações; má comunicação (p.ex. aconselhamento limitado, complexo ou confuso); falta de acesso a cuidados de saúde; falta da continuidade dos cuidados.
Doença	Doença crónica assintomática (falta de “pistas” físicas); comorbilidades de saúde mental (p.ex. depressão).
Doente	Condicionantes físicas (p.ex. problemas de visão, destreza diminuída); alterações cognitivas; factores psicológicos/ comportamentais (p.ex. falta de motivação, baixa autoestima, impulsividade); idade jovem.
Terapêutica	Complexidade do regime; efeitos secundários.
Sócio-económica	Baixa literacia; elevados custos da medicação; fraco apoio social.

doentes relatam uma utilização persistente de estatinas, bloqueadores-beta ou de terapêutica antihipertensiva.^{518,519}

As razões para uma fraca adesão são multifactoriais. Como é mostrado no Quadro 18, a OMS classificou as potenciais razões para a falta de adesão à medicação em 5 grupos que incluem factores relacionados com sistemas de saúde, doença, doente, terapêutica e socio-económicos.⁵¹⁸

A falta de adesão à medicação relacionada com o custo monetário é um problema relevante em muitos sistemas de saúde, especialmente para os mais idosos e indivíduos de baixo estrato socio-económico. Por exemplo, nos veteranos Americanos, a adesão à medicação hipolipemiente diminuiu à medida que o co-pagamento exigido aos doentes aumentou.⁵²¹ Mesmo a implementação do *Medicare* Parte D, de modo a gastar mais nas necessidades básicas não conseguiu reduzir a falta de adesão devido ao custo da medicação entre os beneficiários mais doentes. A depressão também duplica o risco de não adesão, mesmo após um controlo da idade, grupo étnico, educação, apoio social, e medidas de gravidade da doença cardíaca.⁵²²

As razões para a falta de adesão tendem a agrupar-se; por exemplo, regimes terapêuticos complexos podem ser importantes para indivíduos com uma doença crónica assintomática ou com múltiplos factores de risco, a quem falta motivação e um esclarecimento sobre o regime terapêutico. Esta situação coloca elevadas exigências ao médico para providenciar um aconselhamento claro e explícito e cuidados contínuos.⁵¹⁹ Contudo, os médicos podem não informar correctamente sobre elementos críticos da utilização dos fármacos (p.ex. possíveis efeitos adversos, duração da medicação, e a frequência ou a altura do dia em que a medicação deve ser administrada).⁵²³ É necessário treinar os médicos para identificarem factores de risco para a falta de adesão e promoverem a adesão à medicação.

Uma revisão sistemática recente demonstrou que vários tipos de intervenções são eficazes para melhorar a adesão em doenças crónicas; contudo, os efeitos sobre a adesão variaram, assim como os resultados médicos.⁵²⁰ A redução do número de fármacos por si

só resultou num forte efeito (magnitude do efeito 0,89-1,20), mas outras intervenções, como a monitorização repetitiva e o *feedback* (magnitude do efeito 0,27-1,2), a informação em múltiplas sessões (magnitude do efeito 0,35-1,13), e as intervenções comportamentais multicomponentes (magnitude do efeito 0,43-1,20) mostraram efeitos que variaram entre fracos e fortes.⁵²⁰

Na prática clínica, os médicos devem avaliar a adesão à medicação, identificar razões para a possível falta de adesão, e promover a adesão de acordo com princípios estabelecidos (Quadro 19).

Para além do mais, como a adesão ao placebo também melhora a sobrevida,⁵²⁴ os médicos devem ter a noção de que a adesão à medicação pode reflectir um comportamento mais saudável em geral. Sendo assim, devem ser tomadas medidas para aumentar a adesão e os comportamentos saudáveis em geral (ver Secção 4.1).

A redução da quantidade de fármacos em pessoas com risco elevado de DCV pode resultar na prescrição de farmacoterapia combinada, a *polypill*.^{525,526} Recentemente, um ensaio aleatorizado de fase II em indivíduos de meia-idade sem DCV demonstrou que a formulação «policápsula» poderia reduzir convenientemente vários factores de risco.⁵²⁷

Informação actual mais relevante

- A evidência sugere que uma redução na quantidade de fármacos é a abordagem simples mais eficaz para aumentar a adesão terapêutica.

Lacunas na evidência

- A evidência é limitada sobre que intervenções são as mais eficazes e em quem (p.ex. jovens-idosos, homens-mulheres, baixo-alto estatuto sócio-económico).
- A *polypill* necessita de mais pesquisa antes de ser considerada apropriada para a utilização nos cuidados de rotina.

5. Onde devem ser oferecidos os programas de prevenção?

Mensagem chave

- A doença cardiovascular é a causa mais importante de morte tanto em homens como mulheres e pode muitas vezes ser prevenida!

Quadro 19 Recomendações para promover a adesão terapêutica

- Providenciar aconselhamento claro acerca dos benefícios e possíveis efeitos secundários da medicação, a sua duração e altura de administração.
- Considerar os hábitos e preferências do doente.
- Reduzir a quantidade de fármacos para o menor número possível.
- Perguntar aos doentes, de forma não inquisitiva, em que medida sentem o efeito da medicação, e discutir as possíveis razões para a falta de adesão (p.ex. efeitos secundários, preocupações).
- Implementar um acompanhamento e resposta repetidos.
- No caso de falta de tempo, ter o apoio de médicos assistentes e/ou enfermeiras(os) treinadas(os) sempre que necessário e exequível.
- Em caso de falta de adesão persistente, promover múltiplas reuniões ou intervenções comportamentais multicomponentes

Recomendação sobre o fornecimento de programas de prevenção

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
As acções para prevenção da doença cardiovascular devem ser incorporadas nas actividades diárias de todos os indivíduos, começando na infância e continuando na idade adulta e velhice.	Ila	B	Forte	528

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

Introdução

Como foi mencionado na Secção 2, a prevenção da DCV é uma abordagem para toda a vida, começando idealmente antes do nascimento pela educação dos jovens pais, continuando na idade pré-escolar (infantário) e durante os diferentes níveis de ensino do sistema educativo. Durante esta fase, a ênfase deve ser colocada nos prazeres da nutrição saudável e nas alegrias e sensação de bem-estar associadas à actividade física, em vez do enfoque na prevenção da doença. Deve ser encorajado activamente o comportamento não-fumador, começando no sexto ano de escolaridade (11-12 anos de idade – ou mesmo mais cedo, dependendo do contexto social).

Na idade adulta – dependendo do sistema de saúde – estão disponíveis diferentes opções para promover a prevenção ajustada ao risco: actividades comunitárias da enfermagem, os esforços preventivos dos médicos de medicina geral e familiar e cardiologistas, os programas centrados em hospitais e os programas organizados na sociedade.

Além disso, actividades legislativas, como a restrição da utilização de ácidos gordos *trans* ou para proteger os não fumadores do tabagismo, a proibição da publicidade ao tabaco, e os programas para aumentar o conhecimento sobre os factores de risco promovidos por organizações não-governamentais e sociedades médicas, podem idealmente suplementar-se uns aos outros lutando por uma população mais saudável.

Depois de um evento cardiovascular, os esforços de prevenção secundária num programa de reabilitação estruturado demonstraram ser particularmente importantes e custo-efectivos.

Todos estes programas são componentes importantes da prevenção da DCV, mas para melhorar o estado de saúde dos cidadãos das nossas comunidades, não podemos contar somente com o nosso sistema de saúde; como Brown e O'Connor afirmaram: «Precisamos de criar comunidades saudáveis e incorporar a prevenção na nossa vida quotidiana como provedores de cuidados de saúde e como cidadãos».⁵²⁹

Informação actual mais relevante

- A proibição de fumar em locais públicos, por lei, levou a uma diminuição na incidência do enfarte do miocárdio.

5.1 Prevenção da doença cardiovascular nos cuidados primários: o papel da enfermagem

Mensagem chave

- Os programas de prevenção coordenados por profissionais de enfermagem são eficazes numa grande variedade de contextos práticos.

Os modelos de controlo de casos pela enfermagem testados em vários ensaios aleatorizados de prevenção secundária mostraram

grandes melhorias nos factores de risco, tolerância ao exercício, controlo da glucose, e utilização apropriada da medicação, assim como reduções nos eventos cardíacos e mortalidade, regressão da aterosclerose coronária e uma melhor percepção da saúde por parte dos doentes em comparação com os cuidados usuais.^{530,531} Outros estudos demonstraram a efectividade das clínicas de prevenção coordenadas pela enfermagem em cuidados primários quando comparadas com os cuidados habituais, com um maior sucesso na prevenção secundária do que na prevenção primária.⁵³²⁻⁵³⁴

5.1.1 Os programas de prevenção coordenados por enfermeiros (as) são eficazes em vários sistemas de saúde

Um programa multidisciplinar de prevenção coordenado pela enfermagem, tanto em hospitais como em centros de cuidados primários foi avaliado no ensaio *EUROACTION* que estudou doentes com DC e indivíduos com alto risco de DCV em oito países³⁵. A abordagem era centrada na família e levou a alterações para estilos de vida mais saudáveis no que diz respeito à dieta e à actividade física, melhorias no estilo de vida (dieta e actividade física), e num controlo mais eficaz dos factores de risco como a pressão arterial tanto em doentes como nos seus parceiros no braço de intervenção, em comparação com os cuidados habituais. Um ponto forte específico deste programa foi a demonstração da exequibilidade deste tipo de programa em hospitais e na medicina geral e familiar, fora de centros especializados, e em oito diferentes sistemas de saúde na Europa.

Foram encontradas diferenças no grau de eficácia de vários programas orientados pela enfermagem, que podem reflectir uma dose inadequada da intervenção, inconsistências nos componentes da intervenção, ou falta de experiência específica, assim como a dificuldade inerente para obter alterações significativas em múltiplos factores. Os modelos de cuidados de enfermagem mais intensivos e com contactos mais continuados mostraram os melhores resultados, incluindo a regressão da aterosclerose e a diminuição dos eventos cardíacos.⁵³⁵ O ensaio *EUROACTION* consistiu em oito visitas de uma equipa multidisciplinar, a comparência num grupo de trabalho e aulas de exercício supervisionado durante um período de 16 semanas; outros estudos avaliaram intervenções de duração mais curta.

5.1.2 É necessário um contacto continuado para as alterações no estilo de vida

As estratégias utilizadas para estimular as mudanças de comportamento e estilos de vida saudáveis em vários ensaios incluíram a avaliação individualizada, comunicação do risco, tomada de decisões partilhada, inclusão da família, definição de objectivos, educação individual e em grupo, e entrevista motivacional. Devido à diferença de intensidade, duração e componentes das intervenções nestes ensaios, a «dose» óptima de contacto ou os componentes mais efectivos e custo-efectivos necessários para resultados a longo prazo não são conhecidos, ou como podem variar de acordo com as características dos doentes. O tipo e a duração do ensino de enfermeiros de modo a providenciarem a intervenção também diferiram nestes ensaios, assim como o envolvimento das equipas multidisciplinares. O sucesso das intervenções apesar destas diferenças apoia o conceito básico de que um contacto mais continuado é necessário para obter mudanças nos estilos de vida e aumentar a adesão. É necessária mais pesquisa para determinar o melhor formato das intervenções necessárias para obter uma redução do risco sustentada, e como estas podem ser quantificadas e adaptadas a pessoas com diferentes riscos e necessidades de serviços de saúde numa variedade de contextos de cuidados de saúde e de comunidades. Embora haja evidência de que

Recomendação sobre cuidados coordenados pela enfermagem

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os programas de prevenção coordenados pela enfermagem devem ser bem integrados nos sistemas de saúde.	IIa	B	Forte	35, 530, 531

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

estes modelos possam ser custo-efectivos,^{536,537} são necessárias mais avaliações, tal como um maior desafio de transmitir a importância do risco e alterar comportamentos em prevenção primária.

Um documento de consenso recente efectuado pela *Preventive Cardiovascular Nurses Association*, o *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions* (CCNAP), e o *Cardiovascular Nursing Council* da AHA emitiu uma chamada à acção da enfermagem para uma maior actividade na prevenção da DCV.⁵³¹ Este documento revê a necessidade mundial de prevenção, a evidência que apoia os programas dirigidos ou coordenados pela enfermagem, a prevenção ao longo da vida, a saúde pública e políticas multisectoriais, e a preparação para a enfermagem assumir um papel activo na prevenção da DCV.

A evidência demonstrou que o controlo de casos pela enfermagem e os programas de prevenção multidisciplinares coordenados pela enfermagem são mais eficazes que os cuidados habituais na redução do risco cardiovascular, e podem ser adaptados a uma variedade de cuidados de saúde. A enfermagem compreende uma grande parte da força de trabalho dos cuidados de saúde, e a sua preparação educativa em muitos países inclui um foco sobre a educação, comunicação e aconselhamento do doente, de modo a conseguir mudanças comportamentais, que são as capacidades requeridas para os programas de prevenção. Os enfermeiros são também vistos pelo público como fontes credíveis de informação e ajuda, e os papéis da enfermagem tipicamente incluem a coordenação de cuidados e colaboração com múltiplos provedores. Um desafio para este tipo de programa na Europa é a heterogeneidade dos diferentes sistemas de saúde assim como a heterogeneidade da educação e prática da enfermagem entre os vários países, e a aceitação da mudança para além do papel tradicional pouco autónomo da enfermagem. Contudo, a necessidade de programas de prevenção eficazes é inegável, e a evidência mostra que os enfermeiros podem liderar ou coordenar com sucesso esses programas numa grande variedade de cenários.

Informação actual mais relevante

- Os cuidados orientados pela enfermagem ou os programas de prevenção multidisciplinares coordenados pela enfermagem são mais eficazes que os cuidados habituais na redução do risco cardiovascular, numa grande variedade de cenários relacionados com cuidados de saúde.

Lacunas restantes na evidência

- A intensidade e duração óptimas (e mais custo-efectivas) dos componentes individuais das intervenções precisam de ser estabelecidas para atingir uma redução do risco sustentada em doentes de alto risco ou com doença vascular.
- É necessária também mais pesquisa para determinar o conhecimento e capacidades necessárias para programas de prevenção eficazes, e a formação necessária para assegurar competência.

5.2 A prevenção da doença cardiovascular na medicina geral

Mensagens chave

- O rastreio de factores de risco incluindo o perfil lipídico pode ser considerado para homens adultos de idade ≥ 40 anos e mulheres com idade ≥ 50 anos ou pós-menopáusicas.⁴²
- O médico de Medicina Geral e Familiar é o elemento chave para iniciar, coordenar e providenciar um seguimento a longo prazo para a prevenção da DCV.⁵³⁸

Os especialistas em medicina Geral e Familiar são elementos críticos para a implementação e sucesso dos programas de prevenção da DCV na Europa. Na maioria dos países, eles efectuam mais de 90% das consultas e providenciam a maioria dos cuidados de saúde pública (cuidados preventivos, rastreio de doença, monitorização de doenças crónicas, e seguimento). No caso da prevenção da DCV eles têm um papel único na identificação de indivíduos em risco mas sem DCV conhecida e na avaliação da sua elegibilidade para intervenções baseadas no seu perfil de risco.

5.2.1 Identificar indivíduos em risco

Apesar da enorme carga da DCV, muitos doentes permanecem sem ser diagnosticados e tratados. Mesmo entre os doentes com doença comprovada, existem várias lacunas a nível terapêutico; entre os doentes a efectuar terapêutica hipolipemiante 43% não atingem os valores alvo de colesterol total ($< 4,5$ mmol/L, 175 mg/dL) na Europa,⁵ enquanto 64% falham os valores alvo para o colesterol LDL nos EUA.⁵³⁹ Também existe o problema do insuficiente controlo e pouco progresso ao longo do tempo de outros factores de risco, tais como o tabagismo, hipertensão e obesidade.⁵⁴⁰

O desempenho da prevenção primária da DCV é ainda pior, pelo menos parcialmente devido a dificuldades adicionais em predizer os indivíduos com maior risco que podem beneficiar de intervenções terapêuticas. O cálculo do risco global de DCV envolve a substituição da classificação «clássica» binária (sim ou não; presente ou ausente) pelo conceito de risco como variável contínua no desenvolvimento de eventos de DCV, como as tabelas de risco SCORE (ver Secção 3.1.3). A maioria das actuais calculadoras de risco utilizadas na prevenção da DCV baseia-se no risco a curto prazo (5 ou 10 anos), e por isso, inevitavelmente, têm maior probabilidade de classificar indivíduos idosos como de alto risco e jovens como de baixo risco. O desenvolvimento de calculadoras do risco ao longo da vida tem como objectivo providenciar outro método de determinar o risco cardiovascular, menos dependente da idade. A apresentação do risco relativo em oposição ao risco absoluto é outra opção tendo em vista a discussão do risco de DCV com adultos jovens.

5.2.2 A utilização da avaliação do risco na prática clínica

Um número considerável de estudos investigou a utilização de regras de previsão e calculadoras de risco por médicos de cuidados primários. Um inquérito da ESC conduzido em seis países Europeus mostrou porque é que os médicos confiam na sua própria experiência para a prevenção e tratamento da DC: embora a maioria dos cardiologistas e generalistas (85%) soubessem que deviam basear a avaliação de risco de DCV na combinação de todos os factores de risco, 62% dos generalistas utilizaram métodos subjectivos para avaliar o risco em vez das calculadoras de risco.⁵⁴¹ As barreiras mais comuns à implementação das recomendações foram as políticas do governo ou de saúde locais (40%), a colaboração do doentes (36%), e a falta de tempo (23%). Foram propostas sugestões para melhorar a implementação, incluindo o desenvolvimento de recomendações claras, mais simples e fáceis de utilizar (46% sugeridas; 23% espontâneas) e incentivos financeiros (24% espontâneas).

Embora seja preferido por muitos médicos, a avaliação intuitiva baseada na experiência pessoal parece subestimar o risco real de DCV: os médicos (110 generalistas e 29 internistas) estimaram o risco de DCV como sendo menos grave que o detalhado nas recomendações da OMS-*International Society of Hypertension*.^{542,543} Para além do mais, os médicos mostraram menos vontade de prescrever fármacos anti-hipertensores a doentes identificados como elegíveis nas recomendações.

5.2.3 Barreiras à implementação da avaliação do risco por rotina

Para além das limitações à avaliação do próprio *score* de risco foram identificadas pelos médicos diversas barreiras à implementação da avaliação do risco na prática clínica. Um inquérito entre generalistas e internistas trabalhando em cuidados primários em duas regiões da Suíça revelaram que 74% raramente ou nunca utilizavam as tabelas de previsão,⁵⁴⁴ devido a receio de simplificação excessiva da avaliação do risco (58%) ou sobreutilização de terapêutica médica (54%). Mais de metade dos médicos (57%) acredita que a informação numérica resultante das regras de predição é frequentemente pouco útil para a tomada de decisões clínicas.⁵⁴⁴ Um estudo qualitativo Holandês sobre a utilização das tabelas de risco como um componente chave das avaliações do risco em prevenção primária relatou que o conhecimento dos médicos acerca das tabelas de risco e a sua capacidade de comunicar esse conhecimento ao doente influenciaram a sua implementação.⁵⁴⁵

Os doentes podem ter uma percepção limitada acerca das tabelas de risco e como é que o risco se relaciona com o desenvolvimento da doença.⁵⁴⁶ O desenvolvimento de material educativo para os doentes pode aumentar essa percepção, e pode também facilitar a comunicação entre o médico e o doente. A duração das consultas de rotina, com muito pouco tempo para a discussão de problemas, é amplamente reconhecida como uma barreira para a avaliação do risco.^{545,547}

Os médicos estão também preocupados com a sobre-estimativa do risco nas populações nacionais, o que pode levar a uma sobre-utilização da terapêutica médica.^{545,547} Os resultados de um estudo Norueguês sugerem que a utilização da avaliação *SCORE* Europeia faria duplicar o número de indivíduos com necessidade de terapêutica farmacológica para a prevenção primária da DCV.⁵⁴⁸ Os indivíduos afectados incluiriam homens e idosos que teriam uma tendência mais elevada para necessitar de terapêutica hipolipemiente. Aumentando o número de doentes sob medicação pode resultar em maiores custos com a saúde. Contudo, estratégias modelo para utilizar os recursos de maneira eficiente e para identificar 70% do peso da DCV no RU relataram que definindo prioridades dos doentes pela estimativa do risco de DCV pode reduzir os custos de saúde em £45.000 comparada com a primeira estratégia para a diabetes e hipertensão.⁵⁴⁷

5.2.4 Métodos para melhorar o conhecimento e implementação do *score* de risco

É necessário aumentar o conhecimento do *score* de risco global por parte dos doentes, provedores de cuidados de saúde (médicos), contribuintes e políticos, incluindo a difusão pelos meios de comunicação social não especializados. O benefício individual percebido é um estímulo fundamental para muitos doentes. Uma melhor implementação da avaliação do risco pode ser obtida utilizando duas abordagens principais: incentivos e informatização. Os incentivos demonstraram ser eficazes no RU, onde a estratégia *Quality and Outcomes Framework* (QOF) liga o rendimento na prestação de cuidados primários com o com o atingir de alvos específicos baseados na evidência na prestação dos cuidados de saúde.⁵⁴⁹ A QOF, uma forma de remuneração relacionada com o desempenho, introduziu um pagamento pela avaliação do risco na prevenção primária de doentes no registo da hipertensão de 2009.

A informatização pode utilizar uma de três abordagens e idealmente envolve as três. Os doentes podem fazer autoavaliações utilizando ferramentas de avaliação do risco *online* como o *SCORE*. As calculadoras para avaliação de risco *online* podem ser utilizadas independentemente das medições de colesterol ou PA estarem

disponíveis. A desvantagem desta abordagem é requerer doentes muito motivados e com literacia informática.

A avaliação de doentes de alto risco pode ser efectuada utilizando dados populacionais pré-existentes, gerando uma lista de indivíduos classificada segundo a sua probabilidade numa avaliação formal de risco vascular de virem a ser classificados como alto risco e permitindo aos médicos reduzir custos chamando primeiro os doentes mais apropriados. Esta abordagem requer uma base de dados de doentes electrónica e robusta que necessita de apoio financeiro significativo; contudo, inclui todos os doentes e providencia uma abordagem lógica ao identificar os doentes com mais probabilidade de beneficiarem de tratamento numa sequência prioritária.

Finalmente, as calculadoras de risco incorporadas providenciam uma avaliação de risco baseada em dados extraídos do registo electrónico do doente. Por exemplo, na Nova Zelândia, os melhoramentos no sistema de *software* dos cuidados primários de saúde foram muito bem-sucedidos, aumentando a taxa de rastreio da avaliação de risco de DCV de 4,7% para 53,5% em 12 meses ($n = 6570$);⁵⁵⁰ a integração de um sistema de apoio de decisões baseado na internet (PREDICT-CVD) no *software* dos registos médicos dos cuidados primários aumentou a documentação do risco de DCV quatro vezes numa população de 3564 doentes.⁵⁵¹ Os pontos fracos desta abordagem são a necessidade de existir um registo electrónico, o facto de os dados muitas vezes não existirem, e a falta de uniformidade no método de avaliação.

5.2.5 Melhor controlo dos factores de risco

Embora a medicina geral tenha, na maior parte dos países, um papel único no rastreio e identificação dos doentes elegíveis para a prevenção primária da DCV, os cuidados primários também têm um papel essencial na melhor monitorização e seguimento naqueles doentes identificados como de alto risco e necessitando de intervenções. As estratégias de implementação para uma melhor adesão ao aconselhamento sobre estilos de vida e intervenções terapêuticas são comuns nos cuidados primários e secundários.

Informação actual mais relevante

- Existem múltiplas barreiras à implementação da prevenção ajustada ao risco: considera-se que a avaliação do risco gasta demasiado tempo, simplifica uma situação complexa e pode resultar em sobre-medicação.
- Os recursos gastos com a avaliação do risco provavelmente vão reduzir futuros custos com cuidados de saúde.

Lacunas restantes na evidência

- A aplicação do *score* de risco na prática geral vs. O tratamento baseado nos factores de risco individuais não demonstrou reduzir os eventos.
- A utilização do *score* de risco baseada em registos electrónicos dos doentes é promissora, mas precisa de ser testada num cenário de medicina geral.

5.3 Prevenção da doença cardiovascular nos cuidados primários: papel do cardiologista

Mensagens chave

- O cardiologista clínico deve aconselhar em casos onde há incerteza quanto à utilização de medicação preventiva ou quando as opções preventivas habituais são difíceis de aplicar.^{82,437,552}

- O cardiologista clínico deve rever regularmente as recomendações nas altas hospitalares após intervenções ou eventos cardíacos.^{82,437,552}

5.3.1 O cardiologista na medicina geral: o papel do consultor

Os cardiologistas que trabalham em ambulatório têm um papel essencial na prevenção da DCV, actuando como consultores dos médicos de medicina geral e internistas. O cardiologista clínico tem um papel importante na avaliação dos doentes com problemas cardiovasculares referenciados pelo médico de cuidados primários. Um exame completo efectuado por um cardiologista clínico muitas vezes incluirá a avaliação da capacidade de exercício, a medição do ITB, a avaliação da estrutura e função cardíacas por ecocardiografia, e a avaliação da aterosclerose subclínica por ecodoppler vascular. Isto em muitos doentes com um risco supostamente baixo, mudará o risco profundamente.

Embora a identificação, tratamento de base dos factores de risco e aconselhamento sobre alterações do estilo de vida sejam tarefas do generalista ou do internista, o cardiologista clínico deve aconselhar em casos onde há incerteza quanto à terapêutica farmacológica preventiva ou quando as modalidades preventivas habituais são difíceis de aplicar (p.ex. dependência da nicotina, obesidade resistente, efeitos secundários ou eficácia insuficiente da medicação).

É necessário o conselho de um cardiologista quando se equacionar a terapêutica de substituição hormonal com os sintomas e risco cardiovascular global. O cardiologista também dá conselhos sobre a terapêutica antiagregante plaquetária após ICP em doentes com necessidade adicional de anticoagulação oral (p. ex. na FA crónica ou em doentes com próteses valvulares cardíacas mecânicas).

5.3.2 Implementar a medicina baseada na evidência

O cardiologista é o médico que, baseando-se nas recomendações actuais, revê com o doente as recomendações das altas hospitalares após um evento cardíaco ou intervenção e implementa a estratégia terapêutica futura. O cardiologista também ajuda o doente a cumprir as recomendações, providenciando informação escrita e assegurando que, a intervalos regulares, os objectivos terapêuticos são cumpridos.^{82,552} Esta abordagem tem um impacto significativo no prognóstico a médio prazo.^{250,437}

Quanto melhor o nível dos cuidados baseados nas recomendações e nas medidas de desempenho, maior o impacto na prevenção e nos eventos recorrentes.^{82,437}

5.3.3 Melhorar os cuidados de saúde utilizando registos electrónicos

O aumento da utilização dos registos médicos electrónicos pode ter um impacto positivo na prevenção de DCV ao nível do cardiologista clínico. A capacidade de identificar sistematicamente todos os doentes com factores de risco, estabelecer e documentar as suas barreiras aos cuidados de saúde, e controlar o grau de implementação da redução do risco a intervalos pré-determinados deve traduzir-se em melhores resultados. Existe uma ligação entre a fiabilidade dos registos, a qualidade dos cuidados e a adesão às recomendações.⁴³⁷

Deve ser considerado o treino específico na utilização de registos médicos electrónicos por parte dos cardiologistas clínicos de modo a implementar e manter estratégias de prevenção a longo prazo. A manutenção da confidencialidade dos dados é importante.

Informação actual mais relevante

- Quanto melhor o nível de cuidados de saúde baseado nas recomendações e nas medidas de desempenho, maior o impacto na prevenção e nos eventos recorrentes.

Lacunas restantes na evidência

- O impacto positivo dos registos electrónicos na prevenção da DCV através de uma melhoria da comunicação entre os diferentes provedores de cuidados de saúde necessita de ser testado e ponderado contra o perigo da perda de controlo da confidencialidade dos dados.

5.4 Programas de autoajuda baseados nos cuidados primários

Recomendação sobre programas de autoajuda

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Os doentes com doença cardíaca podem participar em programas de autoajuda para aumentar ou manter a consciência da necessidade de controlo dos factores de risco, da manutenção da aptidão física, ou para um autocontrolo da anticoagulação oral mais zeloso.	IIa	B	Forte	553

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

Em muitos países, as fundações de cardiologia (que também fazem parte da EHN) apoiam os programas de autoajuda para os doentes cardíacos que organizam os seus próprios grupos de autoajuda. A maioria destes programas são organizados por doentes com DC, independentemente de uma história de enfarte do miocárdio, ICP, CABG, ou insuficiência cardíaca congestiva.²⁵⁰ A informação sobre a importância de um tratamento orientado por recomendações é essencial para estes doentes, de modo a manter um tratamento preventivo optimizado, que tendencialmente é abandonado nos 6 meses após alta hospitalar devido a enfarte do miocárdio, ICP ou CABG. As sessões de exercício físico regular semanais ou quinzenais sob a orientação de um fisioterapeuta, com ou sem supervisão médica, ajudam a realçar a importância de manter uma boa forma física. Por outro lado, o aumento da dor anginosa em níveis de exercício mais elevados do que os alcançados na vida quotidiana pode ser um sinal precoce da necessidade de ser examinado pelo cardiologista.

Nos grupos de autoajuda de doentes com insuficiência cardíaca congestiva, deve-se colocar uma ênfase sobre: o controlo do peso com a utilização correcta de diuréticos; um baixo nível de exercício físico, intervalado; e o objectivo de manutenção da força muscular pelo treino individualizado de força e resistência de grupos musculares isolados de modo a evitar a fadiga. Todas estas actividades também podem ser oferecidas num programa de reabilitação cardíaca estruturado.²⁰⁵

Os doentes com FA ou após substituição valvular por próteses mecânicas necessitam de anticoagulação oral ao longo da vida e podem ser ensinados sobre os princípios básicos deste tratamento; também

podem ser ensinados a determinar (em casa) o seu INR a intervalos semanais, e a dosear a terapêutica com antagonistas da vitamina K de modo a manter o INR dentro do estreito limite determinado individualmente para evitar hemorragias os eventos trombo-embólicos. Embora não se tenham verificado diferenças nos *endpoints*, o autoteste dá maior independência e traduz-se numa melhor qualidade de vida.⁵⁵³ Para além do mais, após substituição por prótese valvular mecânica, os doentes podem ter problemas com procedimentos cirúrgicos não cardíacos incorrentes, como uma cirurgia à próstata, uma cirurgia à anca ou ao joelho, uma cirurgia tumoral, extracções dentárias ou outros procedimentos cirúrgicos em que é necessário um sofisticado controlo perioperatório da anticoagulação, assim como o aconselhamento sobre a profilaxia da endocardite bacteriana.

As revistas para os doentes publicadas regularmente, na generalidade pelas fundações de cardiologia, podem ajudar a manter a consciência do doente no que diz respeito á necessidade da optimização terapêutica, discutindo a importância de melhorar o estilo de vida para controlar os factores de risco, ou melhorar comportamentos saudáveis como: manter um *status* não fumador, aumentar os níveis de actividade física regular, e seguir uma dieta de tipo Mediterrânico.⁵⁵⁴ Também costumam ser discutidos novos desenvolvimentos dos cuidados de saúde ou efeitos secundários de fármacos muito utilizados como as estatinas, antiagregantes plaquetares ou amiodarona. O objectivo dos programas de autoajuda é aumentar a responsabilidade do doente em relação ao controlo da doença e tornar o doente um parceiro educado para o aconselhamento. Os programas de autoajuda fazem parte da rede social, que serve como uma plataforma para o apoio mútuo e para a troca de ideias e comunicação entre doentes com a mesma patologia. Podem melhorar e facilitar o controlo médico e melhorar a qualidade de vida dos doentes que se ajudam uns aos outros a controlar a sua doença na vida quotidiana.

Informação actual mais relevante

- Os grupos de autoajuda aumentam a independência e melhoram a qualidade de vida.

Lacunas restantes na evidência

- Não existem estudos aleatorizados para avaliar o efeito dos grupos de autoajuda nos *endpoints* cardiovasculares.

5.5 Programas baseados nos hospitais: serviços hospitalares

Recomendação sobre programas baseados nos hospitais

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Todos os doentes com doença cardiovascular devem ter alta hospitalar com um tratamento claro orientado pelas recomendações para minimizar os efeitos adversos.	I	B	Forte	250, 555

^aClasse de recomendação.
^bNível de evidência.
^cReferências.

5.5.1 Recomendações para a alta, baseadas na evidência, necessárias para uma terapêutica optimizada

As orientações para o controlo da doença após um evento cardiovascular recomendam modalidades terapêuticas que minimizem o risco de novos eventos cardiovasculares. Contudo, apenas metade dos doentes teve alta hospitalar sob terapêutica médica optimizada num estudo observacional de 5353 doentes com enfarte agudo do miocárdio comparada com os critérios destas recomendações.⁵⁵⁵

A percentagem de doentes com alta hospitalar sob terapêutica médica optimizada pode variar entre doentes com diagnósticos diferentes, entre doentes idosos e jovens, entre homens e mulheres, após diferentes procedimentos, ou em diferentes instituições;⁵⁵⁶ os doentes que têm alta sob terapêutica inferior à optimizada têm um pior prognóstico a 1 ano.⁵⁵⁵ No programa nacional da AHA – ‘Get with the Guidelines’ – os medicamentos na alta com um impacto prognóstico fizeram parte do programa de avaliação, que incluía IECAs, aspirina, bloqueadores-beta e terapêuticas hipolipemiantes para além da recomendação de cessação tabágica e aconselhamento. O cumprimento sem falhas (100%) foi mais elevado nos doentes submetidos a ICP (71,5%), seguindo-se os doentes submetidos a CABG (65,1%), do que nos doentes não submetidos a intervenções (62,1%). A análise multivariável ajustada a 14 variáveis clínicas confirmou que o cumprimento de todas as medidas de desempenho foi estatística e significativamente mais elevado para os doentes submetidos a ICP que para os doentes submetidos a CABG e foi mais baixo para os doentes não submetidos a intervenções.⁵⁵⁶ As novas Recomendações da ESC providenciam uma lista de verificação de medidas necessárias na alta hospitalar para assegurar que é implementada uma intensa modificação dos factores de risco e do estilo de vida, em todos os doentes no seguimento do diagnóstico da SCA, incluindo a recomendação para integrarem um programa de prevenção e reabilitação cardiovascular.⁵⁵⁷

5.5.2 Os programas sistemáticos de melhoria da qualidade são essenciais

A introdução de uma iniciativa intensiva, educativa e de melhoria da qualidade orientada pelos processos, baseada nas recomendações para a prevenção secundária do *American College of Cardiology/AHA* de 2001,⁵⁵⁸ resultou em taxas de cumprimento significativamente melhoradas na alta para a aspirina, IECAs, fármacos hipolipemiantes, aconselhamento sobre cessação tabágica e aconselhamentos dietéticos.⁵⁵⁹

Um programa de melhoria da qualidade de baixa intensidade efectuado num estudo nacional aleatorizado de 458 hospitais após cirurgia de *bypass* incluiu listas de verificação, material educativo e de compromisso para os doentes, que salientavam a importância da terapêutica de prevenção secundária e da modificação do estilo de vida. Foi observada uma melhoria significativa na taxa de prevenção secundária optimizada, com uma melhor adesão às recomendações em todos os subgrupos de doentes, particularmente nas mulheres e idosos; as lacunas terapêuticas previamente existentes foram quase eliminadas, e foram observadas melhorias na utilização da terapêutica hipolipemiante, tratamento com IECA e aconselhamento de cessação tabágica. Parece existir uma curva de aprendizagem: no decurso de 2 anos verificou-se um aumento da adesão às recomendações pelos médicos no que diz respeito à alta dos doentes.⁵⁶⁰

Assim sendo, os programas estruturados para implementar a terapêutica definida pelas recomendações na alta hospitalar devem ser providenciados de modo a obter a maior percentagem possível de doentes sob terapêutica aconselhada pelas recomendações – um

pré-requisito para um bom cumprimento a longo prazo de um plano terapêutico orientado pelas recomendações.

Informação actual mais relevante

- A introdução de programas de melhoria de qualidade melhora as orientações na alta hospitalar.

Lacunas restantes na evidência

- Ainda não existe evidência de que os esforços para uma terapêutica otimizada na alta hospitalar se traduzam numa melhor manutenção a longo prazo dos esforços de prevenção secundária e de uma maior redução nos eventos cardíacos.
- Podem ser necessárias intervenções de reforço em tempo apropriado.

5.6 Programas baseados nos hospitais: centros de prevenção especializados

Recomendação para centros de prevenção especializados

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	GRADE	Ref. ^c
Todos os doentes que necessitem de hospitalização ou de intervenções invasivas após um evento isquémico agudo devem participar num programa de reabilitação cardíaca para melhorar o prognóstico modificando estilos de vida e aumentando a adesão terapêutica.	Ila	B	Forte	205, 250

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferências.

No seguimento de um evento cardiovascular, a adesão a longo prazo à terapêutica prescrita tem tanta importância como as melhorias continuadas no estilo de vida de modo a reduzir o risco de um evento isquémico recorrente. Em estudos aleatorizados com um regime terapêutico estruturado e seguimento clínico frequente após uma SCA, a taxa de cumprimento é elevada e a taxa de eventos é baixa.⁵⁶¹

5.6.1 Os centros de reabilitação cardíaca ajudam a melhorar os estilos de vida

No cenário de cuidados habitual, o cumprimento das recomendações acerca do estilo de vida e dos regimes terapêuticos começa a decair nos primeiros 6 meses após alta hospitalar. A adesão a conselhos comportamentais (dieta, exercício e cessação tabágica) após uma SCA foi associada a um risco substancialmente inferior de eventos cardiovasculares recorrentes quando comparada com a não-adesão.²⁵⁰ A reabilitação cardíaca após eventos cardíacos ou intervenções num centro especializado ajuda a manter a adesão a longo prazo ao programa terapêutico otimizado, educando o doente e realçando repetidamente a importância de manter o tratamento prescrito e o estilo de vida recomendado.

5.6.2 A reabilitação cardíaca é custo-efectiva

A reabilitação cardíaca é considerada uma intervenção custo-efectiva no seguimento de um evento coronário agudo; melhora o prognóstico, reduzindo as hospitalizações sucessivas e as despesas com cuidados de saúde e prolonga a vida.⁵⁶² A reabilitação cardíaca após um evento cardíaco é uma recomendação de Classe I para a ESC, a AHA e o *American College of Cardiology*.^{139,205,563,564}

Embora os componentes centrais e objectivos da reabilitação cardíaca estejam estandardizados e documentados num documento de tomada de posição,²⁰⁵ a estrutura e tipo de unidades de reabilitação cardíaca variam em diferentes países. As tradições do sistema de cuidados de saúde e as considerações de custos têm papéis importantes. Os centros residenciais de reabilitação cardíaca, onde o doente é afastado do seu ambiente habitual e vive num ambiente idealizado por 2-3 semanas de modo a familiarizar-se com a medicação necessária e treinar um estilo de vida saudável, é uma opção em vários países Europeus, e geralmente é seguido por sessões de treino ambulatorio no ambiente caseiro. Outros países favorecem as unidades de reabilitação ambulatorias onde o doente participa uma ou duas vezes por semana numa sessão de reabilitação durante vários meses e tenta implementar as recomendações sobre estilos de vida no seu ambiente habitual, incluindo após regressar ao trabalho.

Foi conduzido um ECA multicêntrico de 3 anos, de modo a comparar uma intervenção educativa e comportamental, a longo prazo, reforçada e multifactorial, coordenada por um cardiologista vs. os cuidados de saúde habituais após um programa de reabilitação cardíaca *standard* (residencial ou ambulatorio), após um enfarte do miocárdio num centro de reabilitação cardíaca. A intervenção provou ser eficaz ao melhorar os factores de risco e a adesão à medicação ao longo do tempo, com uma melhoria significativa nos hábitos quotidianos de estilo de vida (i.e. exercício, dieta, *stress* psicossocial, e peso). Os *endpoints* clínicos também foram reduzidos na intervenção intensiva: mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC em 33% ($P = 0,02$), e a morte de causa cardíaca mais enfarte do miocárdio não fatal em 36% ($P = 0,02$), total de AVCs em 32% e a mortalidade geral em 21% ($P =$ não significativo).⁵⁶⁵

5.6.3 Desafios na reabilitação cardíaca: sexo feminino e comorbilidades

Os resultados esperados em todas as intervenções de reabilitação cardíaca são uma melhor estabilidade clínica e controlo de sintomas, uma redução do risco cardiovascular global, uma maior adesão aos conselhos farmacológicos, e um melhor perfil de comportamentos saudáveis, tudo isto levando a uma melhor qualidade de vida e a um melhor prognóstico. Contudo, são necessários esforços dedicados a longo prazo para além da fase inicial de modo a manter o cumprimento da terapêutica e estilo de vida.

Um desafio particularmente importante para os programas de reabilitação são os doentes idosos e as mulheres^{205,566} e os doentes com comorbilidades específicas, como acidentes isquémicos transitórios ou AVC, doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência renal crónica. Um novo desafio por toda a Europa é compreender as necessidades das minorias étnicas, por vezes com diferentes valores culturais e algumas vezes falta de fluência na língua do seu país de residência.²⁰⁵ O sucesso dos esforços de reabilitação e de prevenção secundária dependem de um elevado nível de cuidados e apoio individualizados, com uma avaliação clínica cuidadosa para além da função cardiovascular, incluindo a avaliação psicossocial e de comorbilidades.

5.6.4 As sessões repetidas aumentam a aderência

A partir de um grande estudo observacional, foi sugerido que o número de sessões de reabilitação frequentadas (i.e. duração e intensidade da intervenção e motivação do participante) se correlaciona com um melhor prognóstico.⁶⁷ Os resultados do estudo *Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI* (GOSPEL) apoiaram esta afirmação, tendo uma intervenção a longo prazo sido mais eficaz que uma a curto prazo.⁵⁶⁵

O facto de o programa de reabilitação ser aplicado num cenário ambulatório ou residencial provavelmente é de menor importância; a duração do programa, o nível educativo e a motivação do doente são também importantes para os resultados a longo prazo.²⁰⁵

A taxa de participação num programa de reabilitação após um evento cardíaco é muito mais baixa que a desejável: apenas ~30% dos doentes elegíveis na Europa participam nestes programas, com grande variação entre os países. Embora a reabilitação cardíaca seja custo-efectiva do ponto de vista da sociedade, será um grande desafio no futuro melhorar esta baixa taxa de participação por toda a Europa.⁵

Informação actual mais relevante

- A reabilitação cardíaca é custo-efectiva ao reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Lacunas restantes na evidência

- A duração óptima de um programa de reabilitação cardíaca ainda não é conhecida.

5.7 Programas de organizações não-governamentais

Mensagem chave

- As organizações não-governamentais são parceiros importantes dos profissionais de cuidados de saúde para promover a cardiologia preventiva.

A EHN é uma aliança de fundações de cardiologia e de organizações similares não-governamentais de toda a Europa com sede em Bruxelas, e organizações membros em 26 países. A EHN desempenha um papel fundamental na prevenção – em particular da doença cardíaca e do AVC – através do protagonismo, trabalho em rede, educação e apoio aos doentes, de modo a que não continuem a ser as principais causas de morte e invalidez na Europa.⁵⁶⁸

Para concretizar o seu objectivo, a EHN dedicou-se a influenciar os decisores políticos Europeus a pronunciarem-se a favor de estilos de vida saudáveis para o coração; a criar e fortalecer laços entre organizações preocupadas com a promoção da saúde do coração e com a prevenção da DCV; a recolher e disseminar informação importante sobre a promoção da saúde do coração; e a reforçar a capacidade dos estados membros.

A EHN trabalha através de grupos de peritos, focando-se em: nutrição para um coração saudável; directrizes sobre restrição do tabaco; saúde ocupacional e factores psicossociais; e actividade física como uma parte natural da vida quotidiana.

A EHN facilita o trabalho em rede entre as suas organizações membros que trabalham activamente no apoio a doentes cardíacos e com AVC. Aproximadamente metade das organizações membros encontra-se nesta categoria. As organizações cardiovasculares dos doentes providenciam aos seus membros doentes a oportunidade de

obter apoio dos seus pares. Produzem informação para os doentes na forma de brochuras e material acessível na internet e promovem a reabilitação cardíaca.

5.8 Acção ao nível político Europeu

Mensagem chave

- A *European Heart Health Charter* (Carta Europeia para a Saúde do Coração) marca o início de uma nova era de compromisso político em cardiologia preventiva.

Em 2002, o Conselho da ESC marcou o seu envolvimento futuro nas políticas de saúde declarando uma estratégia que permitisse aos estados membros reduzir a mortalidade devida a DCV em 40%. Foi claro que para os profissionais de saúde terem impacto nas decisões políticas da EU e aos níveis nacionais, seria necessário construir alianças fortes com outras organizações de saúde não-governamentais, principalmente a EHN, mas também as autoridades de saúde locais e a EU. O trabalho foi iniciado providenciando uma experiência precisa e estatísticas alarmantes sobre a elevada carga e injustiça da DCV através da Europa, e resultou numa chamada à acção dos estados membros e da União Europeia para controlarem a DCV.

Esta iniciativa foi seguida por uma parceria com a presidência Irlandesa em 2004. Concluiu-se que a maioria dos casos de DCV é prevenível com alterações dos estilos de vida e a utilização apropriada de fármacos já existentes. As Conclusões do Conselho Europeu sobre DCV que se seguiram constituíram a primeira declaração política a nível da EU que reconheceu a necessidade de melhorar a saúde relacionada com a DCV na Europa. As colaborações sucessivas com as presidências do Luxemburgo, Áustria e Portugal abriram caminho, junto com a EHN, para a criação de uma *European Heart Health Charter*. Esta carta foi lançada em Junho de 2007 no Parlamento Europeu, e foi apoiada pela Comissão Europeia e pela OMS Região Europeia. Este desenvolvimento abriu caminho a uma Resolução do Parlamento Europeu sobre Acções para Enfrentar a doença Cardiovascular, o acordo político mais forte até agora para a prevenção da DCV na Europa.⁵⁶⁸ A carta traça alvos e objectivos universais para a prevenção da DCV e providencia as acções a serem tomadas para atingir esses objectivos. Foi traduzida em 26 línguas e adoptada oficialmente por 30 estados membros da EU e outros países Europeus.⁶

De seguida, a ESC apercebeu-se da perspectiva junto aos decisores políticos que combinando os esforços com outras doenças tornaria a voz mais forte e influente. De modo a ser bem-sucedido, o desafio político de juntar cientistas de diferentes áreas para transmitir uma única mensagem que beneficiasse todas as doenças representadas pelo grupo tinha que ser conseguido. Em Junho de 2009, a ESC convidou organizações médicas representando a diabetes, doenças respiratórias e cancro para reflectirem sobre determinantes de saúde comuns, identificando áreas com evidência suficiente para apoiar recomendações, e discutir colaborações futuras. Foram identificados quatro factores de risco com afinidades suficientes para justificarem acções conjuntas: o tabaco, a nutrição, o consumo de álcool e a inactividade física. Foi assim criada a *European Chronic Disease Alliance*. Esta aliança actualmente compreende 10 organizações sem fins lucrativos Europeias que representam mais de 100.000 profissionais de saúde. Abrange as principais doenças crónicas não transmissíveis, incluindo doenças cardíacas, AVC, hipertensão, diabetes, doenças renais, cancro, doenças respiratórias e hepáticas.¹⁷² A aliança, que facilitará um controlo de factores de risco a nível da população, tem

o potencial de produzir um grande impacto na saúde pública e na economia dos cuidados de saúde.

Em conclusão, os autores das recomendações esperam que este documento advogue uma parceria real entre políticos, médicos, outros profissionais de saúde, associações científicas, fundações

de cardiologia, organizações de voluntários e associações de consumidores que adopte tanto a promoção da saúde a nível da população como a prevenção primária e cardiovascular ao nível clínico, utilizando todo o espectro da evidência na medicina de estudos experimentais e observacionais nas populações.



O texto da CME «Recomendações Europeias sobre prevenção da doença cardiovascular na prática clínica» 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 actividades CME.

As questões CME para este artigo estão disponíveis em: <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> e na *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.



Referências Bibliográficas

- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
- World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
- Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010;170:27-40.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-940.
- O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S58-S60.
- Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. *Am J Prev Med* 1999;17: 260-268.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-861.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336: 995-998.
- Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- World Health Organization. Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
- Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740-746.
- European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
- Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333-350.
- Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
- Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128-2132.
- Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannoote P, Gevaert S, Populier N, De Boeck F, De Backer G. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15 suppl 1:S1-S31.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14: 32-38.
- Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659-662.
- Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403-1407.
- Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322-327; quiz 466-327.
- Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549-555.
- Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366-1372.
- Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119-127.
- Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349:570; author reply 572-573.
- McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19-24.
- Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1772-1777.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
- Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752-753.
- Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027-1029.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. 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.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 530-540.
- Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. 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.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-1501.
- 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, Knappton M, Perk J, Priori SG, Pyorala 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, Hellems 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, Mancía G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2: S1 -113.

38. Pyorala 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 and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331.

39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22:554-572.

40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.

41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-298.

42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.

43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:740-750.

44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies 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-S10.

45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003.

46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462-1468.

47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49-56.

48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, 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.

49. 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 IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-616.

50. 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.

51. 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 IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-616.

52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.

53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-13.

54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325-333.

55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.

56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612-619 e613.

57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PV, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.

58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, BuyckjF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103: 279-283.

59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306: 2579-2587.

60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.

61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.

62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.

63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-560.

64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 807-816.

65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376: 875-885.

66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:92-97.

67. Ehrenthal DB, Jurkovic Z, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W, Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, DeBacquer D, McGorrian CM, Dudina A, Graham IM, on behalf of the SCORE and FINRISK Investigators. Cardiovascular risk age: Concepts and practicalities *Heart* 2012; 98:941-946.

68. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351-2358.

69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/>.

70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1-44.

71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 1:Unit 1 6.

72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631 -637.

73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129-135.

74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228-235.
75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010;5:e9220.
76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-1172.
77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S43-S47.
78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004;4:1.
80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 2008;358:1394-1396.
81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541-545.
82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Stroboos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243-1262.
83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W, Rosal MC, Cochrane B, Lloyd-Jones D, Robinson JG, Howard BV. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:128-134.
84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MC, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HS, Reynolds CF 3rd. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2095-2103.
85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:600-608.
86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363:2611-2620.
87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-176.
88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159-1166.
89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063-3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619-2626.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:1063-1072.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514-1518.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869-878.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gyntheberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83-97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:513-518.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509-513.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008-3014.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-210.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 studies among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-2774.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-813.
102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-822.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919-1924.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072-1080.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153-1160.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009;71:798-804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62-71.
108. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021-2027.
109. Szekely A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekely J, Kertai MD, Horkay F, Kopp MS, Thayer JF. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study. *Psychosom Med* 2007;69:625-631.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010;72:9-15.
111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-569.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936-946.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1555-1560.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:546-557.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 1999;89:315-321.
117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640-648.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637-651.
119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379-2388.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002;23:13-25.

121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2-8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001;323:666-669.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75-79.
124. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2161-2171.
125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-1177.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867-879.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bona KH, Spence JD, Nygaard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-1631.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-165.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14-22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000;35:699-706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-883.
135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465-469.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
137. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95:1607-1611.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011;32:3070-3072.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-158.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024-2035.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001;345:1909-1910.
142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, de Bruin HG, Wielopolski PA, van Ooijen P, de Feyter PJ, Serruys PW. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2002;90:58-63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, Wasserman BA, Vogel-Claussen J, Lima JA, Bluemke DA. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708-1715.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, Badimon JJ, Harrington M, Harrington E, Fuster V. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2756-2761.
145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296-299.
146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-E22.
147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757-760.
148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499-508.
150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1189-1191.
152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297-298; author reply 299.
153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807-814.
154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451-457.
155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056-1060.
156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-1260.
157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1506-1511.
158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404-411.
159. Vliementhart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596-1603.
160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working

- Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986-1993,1993a,1993b.
161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218: 263-271.
 162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vanas RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-511.
 163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303: 841-848.
 164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333-337.
 165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357-365.
 166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. 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.
 167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352-360.
 168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 1310-1314.
 169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797-1803.
 170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
 171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-1332.
 172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Creia 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.
 173. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122-1129.
 174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
 175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
 176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
 177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-1913.
 178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-734.
 179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
 180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699-709.
 181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-1813.
 182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30: 328-338.
 183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2613-2614.
 184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, Travison TG, McKinlay JB. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:350-356.
 185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735-1741.
 186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-1006.
 187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295-307.
 188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-267.
 189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837-1843.
 190. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-920.
 191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256-257.
 192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 5119-5125.
 193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108-110.
 194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587-598.
 195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506-519.
 196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55: 305-312.
 197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-672.
 198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109-3117.
 199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972-2984.
 200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2: CD002902.
 201. Rollnick S, Butler CC, Kinnery P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
 202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-441.
 203. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.

204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675-2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.
206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;9:228-242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. Age and the exposure-response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383-413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920-926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373-1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000165.
213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217-219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043-1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756-764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra JA, Federico B, Helmer U, Judge K, Lahelma E, Moussa K, Ostergren PO, Platt S, Prattala R, Rasmussen NK, Mackenbach JP. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395-401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3: 279-291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:480-488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow-up of 12,149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56: 702-706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005.
222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2010;39:834-857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315: 973-980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386-392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859-863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des* 2009;15:1038-1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:276-292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123-127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109-117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14:1129-1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 1159-1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-1415.
237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997;97: 208-213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488-1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621-628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis* 2004;172:259-265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35:186-193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275: H1040-H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589-594.
245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:348-358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45: 429-441.
248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1: CD003041.

250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfredaj, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-452.
253. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
255. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950-1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565-572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-229.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011;343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001188.
269. White AR, Ramesh H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684-688.
271. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-1613.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-619.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet* 1965;1:318-319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-546.
280. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91:497-499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
282. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22-S33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-599.
287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323:497-501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyrus D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-865.
294. Abuannadi M, O'Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J* 2011;4:59-62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439-442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683-1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121:1356-1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037-1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr* 2010;92:3-4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169-176.

306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239-246.

307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30:213-224.

308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:72-78.

309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.

310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.

311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.

312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1923-1929.

313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879-885.

314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.

315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:97-103.

316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging* 2001;5:226-229.

317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359-362.

318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van Lenthe F, Brug J. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389-398.

319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:264-272.

320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.

321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 2000;30:207-219.

322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.

323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424-432.

324. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009;39:797-812.

325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269-276.

326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171-H1193.

327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923-935.

328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754-761.

329. Tipton CM. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk-protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189-195; quiz 196-187.

331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358-2368.

332. Borjesson M, Urhausen A, Koudi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:446-458.

333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.

334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666-671.

335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139-2143.

336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-1378.

337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-1450.

338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.

339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.

340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-906.

341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113-117.

342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003331.

343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD002902.

344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475-483.

345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792-798.

346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466-474.

347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32-36.

348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25-32.

349. Cossette S, Frasura-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psycho-social intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257-266.

350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:163-171.

351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N.

- Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.
352. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-379.
 353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-Roman VG, Steinmeyer BC, Hogue CW Jr. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:387-396.
 354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-709.
 355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460-466.
 356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lancot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2010;55:91-99.
 357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007;62:411-418.
 358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardstudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-140.
 359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:416-420.
 360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;150:602-609.
 361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K, Burell G. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:93-102.
 362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med* 2001;63:724-733.
 363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096.
 364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakanson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-2219.
 365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364:719-729.
 366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-678.
 367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:442-450.
 368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222-226.
 369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-1932.
 370. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
 371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252-2260.
 372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-2120.
 373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
 374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
 375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1775-1781.
 376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:463-469.
 377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649.
 378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115-128.
 379. Taylor AE, Ibrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010;91:547-556.
 380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339-1346.
 381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008;47:389-393.
 382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14:CR15-CR18.
 383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:652-657.
 384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ* 2009;339:b2900.
 385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982;6:143-152.
 386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
 387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86-95.
 388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817-821.
 389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683-1701.
 390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
 391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk

- factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950-958.
392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18: 276-286.
 393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-382.
 394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
 395. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-913.
 396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207.
 397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and micro-vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
 398. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.
 399. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
 400. Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31:883-891.
 401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-1762.
 402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-934.
 403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-2172.
 404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-2051.
 405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499-1505.
 406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2301-2307.
 407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-225.
 408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956-965.
 409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
 410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
 411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145.
 412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
 413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-1249.
 414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-680.
 415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21: 821-848.
 416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853.
 417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2127; author reply 2127-2128.
 418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008;121:870-875.
 419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343-2349.
 420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413-1420.
 421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-349.
 422. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-535.
 423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-670.
 424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
 425. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-499.
 426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-1576.
 427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP, Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-1018.
 428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
 429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.

431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. 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.
437. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-944.
438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-713.
442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353: 2643-2653.
446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-1772.
448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2288-2298.
450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106.
454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.
455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152: 1490-1500.
458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-76.
459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
460. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, 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.
461. 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.
462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. 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.
463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
464. 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 hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29: 2625-2633.
465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1967;36:77-82.
466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
467. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. 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.
468. 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. 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.

469. 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.

470. 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.

471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.

472. Aung PP, 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.

473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.

474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-2016.

475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481-492.

476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372: 224-233.

477. 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.

478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanev PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-1361.

479. 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:p1K-34K.

480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanev PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853.

481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.

482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

483. 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.

484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451-454.

485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119: 1728-1735.

486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Harsai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsioui A, Kuczmik W, Larsen ML, Maderic J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.

487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.

488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107-1109.

489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-321.

490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892-2897.

491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285: 2729-2735.

492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-1261.

493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.

494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;23:249-255.

495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295: 1556-1565.

496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn* 2005;127:65-68.

497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-1545.

498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-152.

499. Fruchart JC, Sacks FM, 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 dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-335.

500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.

501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.

503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor

- versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
 505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
 506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
 508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
 509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001820.
 512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
 513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000248.
 514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-1249.
 516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:p546S-592S.
 517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
 518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-3035.
 519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
 520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:540-550.
 521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390-397.
 522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508-2513.
 523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166:1855-1862.
 524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
 525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;143:593-599.
 526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27:1651-1656.
 527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373: 1341-1351.
 528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967-990.
 529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med* 2010;362:2150-2153.
 530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:197-206.
 531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:S1-S2.
 532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40-46.
 533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart* 1998;80:447-452.
 534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G, van Steenkiste B, Winkens B, Elwyn G, Grol R. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2010;50:35-44.
 535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975-990.
 536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2009; 27:S19-S23.
 537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967-975.
 538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, Jurkovic CT, Borkon AM, Lyles RH, Weintraub WS. Comparison of recovery after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1257-1263.
 539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular co-morbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J* 2008;156:112-119.
 540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1-5 September, 2007.
 541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:839-845.
 542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004;22:65-71.
 543. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
 544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract* 2007;8:1.
 545. van Steenkiste B, van der Weijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:32-37.
 546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns* 2004;55:301-307.

547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care* 2006;14:85-92.
548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J* 2005;26:2673-2680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:234-242.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J* 2006;119:U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, Moodabe K, Roseman P, Selak V, Bramley D, Jackson R. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:173-178.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW, Spertus JA, Swegler EW. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009;120:1296-1336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-1620.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1690-1696.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604-609.
556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation* 2007;116:1207-1212.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-1579.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn JD. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery* 2006;140:541-547; discussion 547-552.
560. Williams JB, DeLong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation* 2011;123:39-45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-1374.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-2204.
566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230-1250.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63-70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601(RSP). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>.