

PREVENÇÃO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR À LUZ DAS DIRETRIZES DA ESC DE 2021

Autores:

Carlos Tavares Bello^{1,2,3}, Patrícia Vasconcelos^{1,4}, Rodrigo Leão^{1,5}, Rui Valente^{1,6}, Francisco Araújo^{1,6}, João Sequeira Duarte^{1,2}

- 1- Sociedade Portuguesa de Aterosclerose
- 2- Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
- 3- Departamento de Endocrinologia, Hospital da Luz Lisboa
- 4- Serviço de Medicina Interna, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca
- 5- Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Lisboa Central
- 6- Departamento de Medicina Interna, Hospital dos Lusíadas Lisboa

Siglas:

A1c - Hemoglobina A1c	FE – Fração de ejeção
AAS - Ácido acetilsalicílico	FRV - Fatores de Risco Vascular
AMPA - Automonitorização ambulatória da pressão arterial	HTA - Hipertensão Arterial
AOS - Apneia Obstrutiva do Sono	HDL-C – Colesterol HDL
ARA - Antagonista dos recetores de angiotensina	IC – Insuficiência Cardíaca
ARNI – Sacubitril/valsartan	iECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
arGLP1 - Agonistas dos recetores da GLP1	IMC - Índice de massa corporal
ARM - Antagonista dos recetores dos mineralocorticoides	iSGLT2 – Inibidores da SGLT2
AVC – Acidente vascular cerebral	LDL-C - Colesterol LDL
BB – Beta bloqueante	LOA – Lesão de órgão alvo
DAC – Doença arterial coronária	MAPA - Monitorização ambulatória da pressão arterial
DCV - Doença Cardiovascular Aterosclerótica	NAFLD - Esteatose Hepática Não-alcoólica
DVC - Doença vascular cerebral	PA – Pressão arterial
DE – Distfunção Erétil	RC – Reabilitação cardíaca
DM – Diabetes <i>Mellitus</i>	SCA - Síndrome coronária aguda
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	SCC - Síndrome coronária crónica
DRC – Doença Renal Crónica	TFG – Taxa de filtração glomerular
ECG - Eletrocardiograma	TG – Triglicéridos
FA – Fibrilhação Auricular	VE – Ventrículo esquerdo

Tabelas

- Tabela 1. Categorias de Risco Vascular
- Tabela 2. Categorias de Risco com a utilização do SCORE2/-OP
- Tabela 3. Alvos terapêuticos
- Tabela 4. Alvos terapêuticos em doentes aparentemente saudáveis
- Tabela 5. Alvos terapêuticos em doentes com doença vascular estabelecida
- Tabela 6. Alvos terapêuticos em doentes com DM sem doença vascular estabelecida
- Tabela 7. Cálculo dos parâmetros lipídicos
- Tabela 8. Estratégias para controlo da dislipidemia
- Tabela 9. Impacto dos hipolipemiantes no LDL-C
- Tabela 10. Recomendações para tratamento farmacológico em grupos especiais
- Tabela 11. *Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria* (critérios de diagnóstico para hipercolesterolemia familiar)

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) constitui uma das principais causas de morbimortalidade precoce a nível mundial. Apesar de se assistir a uma redução da sua incidência e mortalidade associada, o controlo dos Fatores de Risco Vascular (FRV) a nível populacional continua a estar longe do desejado. Para esse efeito, exige-se uma abordagem pluridisciplinar que incentive a adoção de estilos de vida saudáveis e promova o cumprimento de terapêuticas farmacológicas que mitiguem o risco vascular.

O presente documento focar-se-á principalmente nos FRV, estratificação de risco vascular e prevenção da DCV¹. Diferentes conceitos serão abordados:

- **Risco vascular**: estimativa do risco individual para a ocorrência de um evento vascular aterosclerótico (coronário, vascular cerebral, arterial periférico) com recurso a *scores* que utilizam variáveis demográficas (idade, sexo, país de origem), comportamentais (tabagismo), clínicas (pressão arterial) e laboratoriais (colesterol não-HDL). Tradicionalmente estima-se o risco que um indivíduo tem, de vir a sofrer um evento vascular (fatal e não fatal) em 10 anos.

- **Risco vascular residual**: estima o risco vascular que persiste após o adequado controlo dos FRCV tradicionais com a adoção de um estilo de vida saudável e o cumprimento de terapêutica farmacológica otimizada. É maioritariamente utilizado em doentes com DCV estabelecida

- **Risco vascular vitalício** (*lifetime*): risco vascular com horizonte temporal superior aos habituais 10 anos. Útil em doentes novos com múltiplos FRCV, nos quais, pela idade, a estimativa de risco vascular aos 10 anos é quase sempre reduzida.¹

2. FATORES DE RISCO VASCULAR

A prevalência de FRV é muito elevada na população, justificando a implementação de programas de rastreio, que permitem uma maior e mais precoce deteção dos FRV, possibilitando o seu tratamento atempado e conseqüente redução da morbimortalidade vascular.

Os principais FRV modificáveis são a elevação das lipoproteínas ricas em apoB, Hipertensão Arterial (HTA), tabagismo, Diabetes Mellitus (DM) e a obesidade.

Colesterol

Não há aterosclerose sem colesterol, sendo inequívoco o papel do colesterol LDL (LDL-C) e das lipoproteínas ricas em apoB na aterogénese, estando a sua redução, independentemente da forma como é obtida, associada a uma redução do risco vascular.² Para além do LDL-C, o colesterol não-HDL, que inclui a totalidade das partículas aterogénicas e cuja determinação é menos afetada em doentes com hipertrigliceridemia, também se associa a um elevado risco vascular, sendo a variável lipídica atualmente utilizada nos cálculos de estratificação de risco. O colesterol HDL apesar de ser considerado protetor, pode perder as suas propriedades anti-ateroscleróticas em determinadas situações, particularmente perante níveis séricos marcadamente elevados ou na vigência de inflamação sistémica.³

Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial aumenta o risco vascular aterosclerótico e não aterosclerótico: doença coronária, insuficiência cardíaca, doença vascular cerebral, doença arterial periférica, doença renal crónica e fibrilhação auricular.¹

Tabagismo

Após a HTA, o tabagismo constitui a principal causa de invalidez (*disability adjusted life-years*). Acarreta conseqüências cardiovasculares graves, aumentando em cinco vezes o risco vascular em doentes jovens (com menos de 50 anos) e reduz a esperança de vida em sensivelmente 10 anos.⁴

Diabetes Mellitus

A DM é um FRV independente, aumenta em duas a quatro vezes o risco vascular e reduz a esperança de vida em 4-6 anos. Para além dos efeitos da DM em si na aterogénese, a maioria dos doentes com DM padece simultaneamente de inúmeros FRV, agravando o risco vascular global. Adicionalmente, a DM constitui um fator de pior prognóstico em doentes que sofrem eventos vasculares agudos.⁵

Obesidade

A obesidade é uma das pandemias do século XXI e caracteriza-se pela acumulação excessiva e patológica de tecido adiposo, com consequências para a saúde e redução da sobrevida. Diagnostica-se e estadia-se de acordo com o **índice de massa corporal (IMC)**, embora para doentes com o mesmo IMC, o risco vascular possa variar de forma significativa. O **perímetro abdominal**, marcador indireto da adiposidade visceral, acrescenta valor à avaliação do risco vascular e deve fazer parte do exame objetivo e possivelmente constituir um alvo terapêutico. A mortalidade dos doentes aumenta à medida que o IMC ultrapassa os 25kg/m², excetuando nos doentes com insuficiência cardíaca sem DM, nos quais se observa uma redução da mortalidade nos doentes com excesso de peso e obesidade.⁶

Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) tem igualmente uma incidência crescente, estimando-se que 850 milhões de pessoas (10-12% população mundial) sofram de DRC não-dialítica.⁷ Caracteriza-se por alterações na estrutura e/ou função renais que persistam por pelo menos 3 meses e que tenham consequências para a saúde. Estadia-se de acordo com a taxa de filtração glomerular e albuminúria (formula CKD-EPI). A principal causa de morbimortalidade na DRC é a doença vascular, aumentando de forma linear à medida que a taxa de filtração glomerular diminui.⁸ Este acrescido risco resulta da coexistência de inúmeros FRV tradicionais e de fatores relacionados com a uremia (inflamação, stress oxidativo, promotores de calcificação vascular).⁹

3. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO VASCULAR

A estratificação de risco vascular é central na avaliação dos doentes, permitindo a definição de alvos terapêuticos ajustados ao risco e delineamento de estratégias para os alcançar. O impacto que a **idade** tem no risco vascular é muito elevado, tendo a maioria dos doentes com mais de 65 anos um elevado risco vascular e os doentes com menos de 40 anos um baixo risco. Estas estimativas tendem a ser imprecisas e ter consequências nefastas, tais como o sobre-tratamento dos idosos com pouca morbidade e sub-tratamento de jovens com múltiplos FRV. A **estratificação de risco vascular adaptado à idade**, otimiza a avaliação do risco e possibilita uma melhor individualização terapêutica e plano de seguimento. Os doentes podem apresentar diferentes graus de risco em função da probabilidade de sofrerem um evento fatal ou não-fatal em 10 anos. Para a sua estimativa é utilizado o **SCORE2/SCORE2-OP**. A estimativa do risco dos doentes com doença cardiovascular estabelecida, DM, DRC e Hipercolesterolemia Familiar não requer a aplicação do SCORE2/-OP, como descrito na tabela 1.¹

Tabela 1. Categorias de Risco Vascular

	Subgrupos	Categoria de Risco
Diabetes Mellitus	DM sem lesão de órgão alvo, sem comorbilidades e com <10 anos de duração.	Risco moderado
	DM com pelo menos uma comorbilidade e/ou sem lesão de órgão alvo significativa.	Alto risco
	DM com lesão de órgão alvo significativa: <ul style="list-style-type: none"> • TFG<45mL/min/1.73m² • TFG 30-44 mL/min/1.73m² e albuminúria <300mg/g • Proteinúria>300mg/g • Lesão microvascular em 3 territórios (albuminúria, retinopatia e neuropatia). 	Muito Alto Risco
Doença Renal Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • TFG 30-44 mL/min/1.73m² sem albuminúria • TFG 45-59 mL/min/1.73m² com albuminúria 30-300mg/g • Albuminúria >300mg/g 	Alto risco
	<ul style="list-style-type: none"> • TFG<30 mL/min/1.73m² • TFG 30-44 mL/min/1.73m² e albuminúria >30mg/g 	Muito Alto Risco
Hipercolesterolemia Familiar	Sem comorbilidades	Alto Risco
	Com pelo menos um FRV	Muito Alto Risco
Doença vascular estabelecida	História de enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, doença arterial periférica, aneurisma da aorta, revascularização prévia. Placas ateroscleróticas documentadas por coronariografia, angioTC coronária e ecografia carotídea (<i>espessura intima-media</i> não tem validade)	Muito Alto Risco
Outros	<50 anos (SCORE2)	Risco baixo a alto
	50-69 anos (SCORE2)	Risco baixo a muito alto
	≥70 anos (SCORE2-OP)	

O cálculo do SCORE2/-OP utiliza variáveis demográficas (**idade e sexo**), clínicas (**tensão arterial sistólica**), analíticas (**colesterol não-HDL**), comportamentais (**tabagismo**) e geográficas. Diferentes taxas de mortalidade vascular em diferentes países, permitem agrupar países em função do risco vascular (ligeiro, moderado, elevado, muito elevado). **Portugal pertence aos países de risco moderado.**¹⁰ O impacto das variáveis supracitadas varia em função do risco do grupo de países de onde o doente provém, havendo tabelas específicas para cada grupo de países.

Contrariamente ao SCORE que estima o risco apenas para os eventos fatais, o SCORE2/-OP estima o risco para eventos vasculares (coronários e cerebrovasculares) fatais e não fatais em 10 anos. Adicionalmente, utiliza como variável lipídica o colesterol não-HDL, em vez do colesterol total, o que otimiza a estimativa das partículas aterogénicas circulantes. A interpretação dos resultados também mudou, não havendo valores fixos a partir dos quais o doente é considerado de baixo, moderado, alto ou muito alto risco. Os pontos de corte para a definição de risco variam com a idade, como exposto na tabela 2.¹

Tabela 2. Categorias de Risco com a utilização do SCORE2/OP

	<50 Anos	50-69 Anos	≥70 Anos
Risco Baixo-Moderado	<2.5%	<5%	<7.5%
Alto Risco	2.5-7.4%	5-9.9%	7.5-14.9%
Muito Alto Risco	≥7.5%	≥10%	≥15%

Os alvos terapêuticos tendem a ser mais exigentes, à medida que o risco vascular aumenta. Na tabela 3 são definidos os alvos terapêuticos dos doentes com diferentes graus de risco vascular.¹

Tabela 3. Alvos terapêuticos

Categoria de risco	Subgrupo	Alvos terapêuticos
Todos	Cessaçã o tabá gica, atividade física, dieta mediterrânea, peso saudável, saúde mental, TAS<160mmHg	
Elevado	Com doença renal crônica, DM2, hipercolesterolemia familiar , outros	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C<70mg/dL e redução de ≥50% do valor basal • TAS<130mmHg (se tolerada) • A1c≤6,5-7%¹
Muito elevado	Com doença vascular estabelecida, renal crônica, DM2 ou hipercolesterolemia familiar , outros.	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C<55mg/dL (ou LDL-C<40mg/dL²) e redução de ≥50% do valor basal • TAS<130mmHg (se tolerada) • A1c≤6,5-7%¹ • Antiagregaçã o³
Idosos saudáveis⁴	Alto e muito alto Risco	Individualizado (recomendaçõ es menos robustas: Estatinas sã o classe IIb)

1 – Nos doentes com DM; 2 – LDL alvo <40mg/dL é aceitável em doentes com mais de um evento vascular em dois anos apesar de alvos obtidos com terapêutica médica otimizada; 3 - Nos doentes com doença vascular estabelecida; 4 – Idosos sem as comorbidades supracitadas, cujo risco é calculado com o SCORE2-OP.

4. TRATAMENTO

A estratificaçã o de risco nã o deve ser o ú nico fator a influenciar a decisã o terapêutica. Os modificadores de risco, risco vitalício, comorbilidades, fragilidade, risco de iatrogenias e preferências dos doentes devem ser sempre contemplados na decisã o. Nã o obstante, nos doentes com risco baixo a moderado geralmente opta-se por medidas higienodietéticas. Nos doentes de alto e de muito alto risco as medidas farmacológicas estã o recomendadas na maioria, para alé m das recomendaçõ es higienodietéticas.¹

O risco vascular individual é dinâmico, podendo o doente transitar de uma categoria para outra, influenciando diretamente os alvos e decisõ es terapêuticas. O acompanhamento médico regular do doente é fundamental, constituindo boa prát ica a avaliaçã o periódica e sistemática do risco vascular.

Os alvos terapêuticos sã o igualmente individualizáveis, sendo habitualmente mais exigentes nos doentes com maior risco vascular. Nestas diretrizes, é sugerida a implementaçã o gradual de medidas para a obtençã o dos alvos terapêuticos, sendo dividida em 2 passos:

1. Definição de medidas preventivas e estratificação de risco, aplicáveis a todos os doentes
2. Intensificação terapêutica, visando atingir os alvos terapêuticos, principalmente direcionada aos doentes de alto e muito alto risco.

4.1 Doentes aparentemente saudáveis

Nos doentes sem doença vascular estabelecida, DM, doença renal crónica nem hipercolesterolemia familiar, as medidas não farmacológicas são o elemento mais importante na prevenção cardiovascular. Estas medidas incluem a cessação tabágica (ativa e passiva), adoção de uma alimentação equilibrada (Mediterrânica) e incentivo à prática de atividade física (aeróbia e anaeróbia). Estas medidas devem ser prescritas e monitorizadas, pois a adesão às mesmas conduzem a benefícios multisistémicos. Independentemente do risco vascular de base, a terapêutica farmacológica é particularmente relevante nos doentes hipertensos, recomendando-se como alvo inicial, uma pressão arterial sistólica inferior a 160mmHg.

Numa segunda fase, principalmente nos doentes de alto e muito-alto risco, há benefício na intensificação da terapêutica farmacológica para a obtenção dos alvos lipídicos e tensionais mais exigentes, proporcionando dessa forma uma redução adicional do risco vascular. Os alvos terapêuticos e respetivos graus de recomendação são expostos na tabela 4.¹

Tabela 4. Alvos terapêuticos em doentes aparentemente saudáveis

	Alvo terapêutico	Grau de recomendação
Pressão arterial sistólica	<130mmHg se tolerada	I
Colesterol LDL	<70mg/dL (alto risco)	Ila
	<55mg/dL (muito alto risco)	Ila
	<100mg/dL (alto ou muito alto risco em idosos)	Ilb

4.2 Doentes com doença cardiovascular estabelecida

Todos os doentes neste grupo apresentam um risco vascular muito elevado, tornando imperiosa uma abordagem multifatorial intensiva que reduza o risco para eventos e mortalidade vasculares. As medidas de estilo de vida devem ser individualizadas, em particular a atividade física, cuja intensidade e duração é ajustada à capacidade do doente, a dieta que deve ter em conta toda a morbilidade associada (DM, doença renal, hipertensão arterial, hiperlipidemia) e a cessação tabágica obrigatória. A terapêutica farmacológica modificadora de risco e prognóstico inclui frequentemente agentes hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba, inibidores da PCK9 e eventualmente fibratos e ácidos gordos ómega 3), antihipertensores, agentes antitrombóticos (antiagregantes e/ou anticoagulantes), inibidores da SGLT2 em doentes com DM, DRC ou insuficiência cardíaca, agonistas dos recetores da GLP1 em doentes com DM e a finerenona em doentes com DM e DRC albuminúrica. Os alvos terapêuticos são expostos na tabela 5.¹

Tabela 5. Alvos terapêuticos em doentes com doença vascular estabelecida

	Alvo terapêutico	Grau de recomendação
Pressão arterial sistólica	<130mmHg se tolerada	I
LDL-C	<55mg/dL (muito alto risco)	I
Terapia anti-trombótica	Antiagregantes	I
“ <i>Antidiabéticos</i> ”	Agonistas dos recetores GLP1 ¹ e/ou inibidores SGLT2 ²	I

1 – Glucagon-like peptide 1 ; 2 – Co-transportador sódio-glucose 2

Muitos doentes mantêm um elevado risco vascular mesmo após a obtenção de controlo da totalidade dos parâmetros supracitados. A este *risco persistente* é atribuído o nome de **risco vascular residual**. Este risco pode ser estimado com diferentes calculadores tais como o SMART *risk score* e o EUROASPIRE *risk model*. Tentativas têm sido efetuadas no sentido de reduzir este risco com recurso a diferentes estratégias:

- Redução adicional do colesterol LDL (alvos mais baixos: <40mg/dL)
- Redução dos triglicéridos em doentes com dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, redução do HDL-C e aumento das partículas pequenas e densas de LDL-C)
- Terapêutica anti-inflamatória
- Dupla antiagregação e/ou anticoagulação

Apesar de dispormos de ferramentas farmacológicas que atuam nestas vias, a sua efetividade e segurança carecem de melhor validação, pelo que o grau de recomendação para as mesmas é menos robusto. Não obstante, em doentes com eventos recorrentes apesar de terapêutica médica otimizada, estas estratégias devem ser consideradas e prescritas após uma adequada ponderação risco-benefício e decisão informada pelo doente.

4.3 Diabetes Mellitus

A larga maioria dos doentes com DM tipo 2 tem elevado ou muito elevado risco vascular, sobretudo na presença de lesão de órgão alvo. Excetuam-se os doentes com curta duração da doença (<10 anos), com excelente controlo glicémico (A1c), sem co-morbilidades e sem lesão de órgão alvo (micro ou macrovascular), que têm um risco vascular moderado. As recomendações terapêuticas para doentes com DM e doença vascular são expostas na secção anterior (ponto 4.2). Na ausência de doença vascular, os alvos terapêuticos são expostos na tabela 6.¹

Tabela 6. Alvos terapêuticos em doentes com DM sem doença vascular estabelecida

	Alvo terapêutico	Grau de recomendação
Pressão arterial sistólica	<130mmHg se tolerada	I
LDL-C	<100mg/dL (risco vascular moderado)	I
	<70mg/dL (alto risco vascular)	I
	<55mg/dL (muito alto risco vascular)	I
“ <i>Antidiabéticos</i> ”	Agonistas dos recetores GLP1* e/ou inibidores SGLT2 ⁺	IIb

* GLP1 *Glucagon-like peptide 1* ; + Co-transportador sódio-glucose 2

Os doentes com DM2 sem doença vascular estabelecida, mas com marcadores de elevado risco vascular, têm indicação para cumprirem terapêutica que reduza a morbimortalidade vascular e renal, que inclui iSGLT2 e arGLP1. Na presença de insuficiência cardíaca ou DRC albuminúrica, privilegia-se a utilização de iSGLT2, estando nos restantes casos esta classe em pé de igualdade com os arGLP1. Importa salientar, no entanto, que os arGLP1 proporcionam perdas de peso expressivas e benefícios lipídicos (controlo da hipertrigliceridemia pós-prandial), pelo que a lesão de órgão alvo não deve unilateralmente ditar a indicação para a classe farmacológica modificadora de prognóstico, merecendo o doente de uma abordagem holística individualizada.

Os calculadores de risco validados para a população diabética (ADVANCE *risk score* e UKPDS *risk engine*) devem ser utilizados com precaução, uma vez que utilizam bases de dados antigas, que podem não refletir a realidade atual.

Os doentes com DM tipo 1 também têm um aumento do risco vascular, embora a evidência disponível seja menos robusta. A longa evolução da doença, fraco controlo glicémico e lesão de órgão alvo, principalmente lesão renal, contribuem para o risco vascular na DM tipo 1.

5. Modificadores de risco vascular

Para além dos FRCV tradicionais, inúmeros fatores podem contribuir para o risco vascular, influenciando a estratificação de risco e estratégia terapêutica.

Fatores psicossociais

O stress psicossocial é muito prevalente e associa-se ao desenvolvimento e progressão da doença vascular de forma dose-dependente. De todas as métricas/classificações utilizadas, apenas a “exaustão vital” demonstrou otimizar a classificação do risco vascular.¹¹

Etnia

Existem diferenças étnicas no que respeita ao impacto que os FRV têm no risco vascular, pelo que, na ausência de scores específicos para a etnia em causa, sugere-se a utilização de fatores de multiplicação¹²:

- Sudoeste asiático: 1,7 (paquistaneses) e 1,3 (indianos)
- Restantes asiáticos: 1,1
- Caribes negros: 0,85
- Chineses e africanos negros: 0,7

Exames de imagem

Os exames de imagem permitem detetar doença aterosclerótica subclínica, potencialmente modificando o risco vascular, tendo naturalmente implicações terapêuticas:

- Score coronário de cálcio: útil na reclassificação de risco em doentes cujo risco se encontra em zonas *cinzentas*. Pode aumentar ou diminuir o risco em função da sua deteção e extensão.¹

- Eco-doppler carotídeo: a deteção de placas ateroscleróticas pode ser considerada um modificador de risco em doentes com risco moderado. A espessura intima-média não deve ser utilizada pela ausência de padronização na sua descrição/quantificação.¹³

A angioTC coronária, rigidez arterial, índice tornozelo-braço e ecocardiografia não estão recomendados como modificadores de risco. No entanto, a deteção da hipertrofia ventricular esquerda é considerado um marcador de muito alto risco vascular em doentes com DM, pelo que esta variável poderá eventualmente ser considerada modificadora de risco.¹⁴

Fragilidade

A fragilidade constitui um *estado clínico multifatorial que torna o indivíduo menos resiliente a stressores externos, refletindo uma menor reserva funcional*. Associa-se a um aumento de morbimortalidade vascular embora não esteja devidamente validado como um modificador de risco vascular.¹⁵ Importa salientar que a fragilidade não deve ser considerada como um critério de exclusão ou elegibilidade para terapêuticas.

História familiar

A história familiar de doença cardiovascular precoce associa-se de forma independente a um aumento do risco vascular. No entanto, demonstrou contribuir de forma residual na melhoria da estratificação do risco vascular.¹⁶ Assim, apesar de não ser um modificador de risco robusto, dada a simplicidade e baixo custo na sua aquisição, a sua presença pode reforçar a necessidade para a avaliação sistemática do risco vascular.

Poluição ambiental

A poluição do ar, solo e águas aumenta a morbimortalidade vascular. Estima-se que a poluição do ar seja o principal fator de risco de mortalidade modificável, sendo responsável também por elevadas taxas de invalidez a nível mundial.¹⁷

Biomarcadores

Estudos de biomarcadores tais como a Lp(a), PCR de alta sensibilidade, péptidos natriuréticos e troponina cardíaca de alta sensibilidade têm sido promissores, no entanto carecem de validação para a sua utilização corrente. A **Lp(a)** é a única exceção, sendo sugerido o seu doseamento pelo menos uma vez na vida, permitindo identificar os doentes com elevado risco vascular, sobretudo na presença de história familiar de doença vascular precoce ou risco limítrofe entre o moderado-elevado.¹⁸

Composição corporal

A obesidade associa-se a um aumento da morbimortalidade vascular. A adiposidade visceral e ectópica têm um maior impacto na saúde vascular, sendo habitualmente estimadas com a medição do perímetro abdominal e/ou índice cintura:anca. Apesar destas métricas potencialmente serem mais informativas que o índice de massa corporal, não há evidência robusta que revele diferenças significativas na estratificação do risco vascular. Adicionalmente, nenhuma destas variáveis (IMC, perímetro abdominal ou índice cintura: anca) comprovadamente auxilia na reclassificação de risco vascular.¹

Fibrilhação auricular

A Fibrilhação Auricular (FA) é uma taquidisritmia prevalente, com uma incidência crescente que se associa a um aumento da morbimortalidade vascular.¹⁹ Na sua génese estão múltiplos FRV, que quando controlados se associam a uma menor incidência de FA.²⁰ Apesar da elevada taxa anual de AVC em doentes com FA (5%), apenas 6,5% da mortalidade global é atribuível à doença vascular cerebral, sendo a principal causa de morte vascular a insuficiência cardíaca.²¹

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) aumenta o risco de eventos vasculares, internamentos hospitalares e mortalidade global. Quando de etiologia isquémica, a IC reflete uma consequência grave de doença vascular aterosclerótica (muito alto risco vascular), pelo que exige terapêutica de elevada intensidade.¹

Cancro

A doença oncológica e os seus tratamentos afetam frequentemente a saúde cardiovascular, estando recomendado o rastreio sistemático de disfunção cardíaca nos doentes oncológicos. Este rastreio é efetuado antes, durante e após os tratamentos oncológicos, com recurso a exames de imagem (ecocardiograma) e biomarcadores (troponina e péptidos natriuréticos). Medidas preventivas, tais como a atividade física aeróbia e tratamento agressivo dos FRV estão recomendados neste contexto.¹

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A doença vascular é comum em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). Não só é a principal causa de morte em doentes com DPOC ligeira-moderada como se associa a doença vascular em todos os territórios relevantes (coronário, vascular cerebral e arterial periférico).²² O risco agrava à medida que a FEV1 diminui e é exacerbado durante as agudizações da DPOC.²³ Adicionalmente, as arritmias cardíacas (FA por exemplo) e a IC são muito prevalentes e contribuem para um aumento da mortalidade. Na base destas associações estão mecanismos diretos, tais como a hipoxemia, inflamação sistémica e efeitos hemodinâmicos (hipertensão pulmonar) associadas à DPOC, como a frequente coexistência de FRV tradicionais, designadamente o tabagismo.²⁴ A terapêutica dirigida à DPOC, excetuando a cessação tabágica, não afeta consistentemente o risco vascular. Assim, recomenda-se o rastreio e tratamento ativo da doença vascular e dos FRV em doentes com DPOC.¹

Doenças inflamatórias

As doenças inflamatórias (imuno-mediadas) associam-se a doença cardiovascular. A artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal aumentam de forma independente o risco vascular em 50% e 20%, respetivamente.^{25,26} Outras entidades, tais como a psoríase e a espondilite anquilosante podem também aumentar o risco vascular, embora a evidência disponível neste âmbito seja menos robusta. O risco vascular aumenta com a extensão e atividade da doença inflamatória. Assim, os doentes com doenças inflamatórias devem ser rastreados quanto à presença de FRV e tratados como doentes de elevado risco vascular.

Doenças infecciosas

A infeção pelo VIH aumenta de forma independente o risco de doença coronária e arterial periférica, sobretudo nos doentes com contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm³. Associação entre a infeção pelo vírus do influenza e eventos vasculares, principalmente para eventos coronários, está descrita. Infeções respiratórias aumentam significativamente o risco coronário e vascular cerebral, sobretudo nos 3 dias após a o diagnóstico. A doença periodontal associa-se igualmente a doença vascular.

O tratamento da infeção pelo VIH e a vacinação contra o vírus influenza potencialmente reduzem o risco vascular, não estando descritos benefícios vasculares categóricos com o tratamento da doença periodontal.

Enxaquecas

As enxaquecas têm uma elevadíssima prevalência na população (15%), e associam-se a um aumento do risco para AVCs e eventos coronários.²⁷ Este risco é mais evidente nas pessoas com enxaqueca com aura e é ampliado pelo tabagismo e toma de contraceptivos orais combinados. Assim, o tabagismo e o uso de contraceptivos combinados estão desaconselhados em doentes com enxaquecas.²⁸

Distúrbios do sono

A qualidade e duração do sono afetam o risco vascular. A apneia obstrutiva do sono (AOS) associa-se a eventos e a FRV.²⁹ Pela modesta redução de *endpoints* vasculares com a ventilação não invasiva noturna (Bi-nível ou CPAP) em doentes com DCV estabelecida, o tratamento da AOS deve ser holístico, centrado nas alterações do estilo de vida, perda de peso e tratamento dos restantes FRV.

Doença mental

As doenças mentais associam-se a um aumento do risco vascular, sendo o risco maior, quanto mais grave for a doença mental.³⁰ Os motivos são múltiplos e incluem toxicidade metabólica de alguns psicofármacos, maior prevalência de tabagismo e hábitos tóxicos, contextos socioeconómicos desfavoráveis, menor adesão à terapêutica e acompanhamento médico e estigmatização da população psiquiátrica por alguns profissionais de saúde.³¹ A relação entre a doença mental e DCV é bidirecional, sendo o prognóstico agravado pela coexistência da doença vascular com a doença mental. O risco de morte é superior tanto por causas vasculares como por suicídio. Assim, o risco vascular deve ser avaliado de forma sistemática em doentes com doença mental e os doentes com doença vascular devem ser sistematicamente rastreados quanto à presença de clínica sugestiva de doença mental em todas as consultas.¹

Esteatose hepática não-alcoólica

A esteatose hepática não-alcoólica (NAFLD) reflete a acumulação adipocitária ectópica, associando-se a um elevado risco vascular. Os doentes com NAFLD sofrem frequentemente da síndrome metabólica, designadamente obesidade central, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia aterogénica. No entanto, a NAFLD não reclassifica os doentes, pois não se associou de forma independente com o risco vascular.³²

Sexo Feminino

A pre-eclampsia e a hipertensão na gravidez estão associadas a um aumento do risco vascular e à incidência de hipertensão e DM no pós-parto. No entanto, não é claro se o impacto vascular é independente dos FRV.³³ A diabetes gestacional para além de aumentar o risco para DM no pós-parto (50% em 5 anos), também aumenta o risco vascular.³⁴ A ocorrência de partos pré-termo e de nados-mortos associa-se a um aumento do risco vascular.³⁵

A síndrome dos ovários poliquísticos e a menopausa precoce aumentam o risco vascular. A primeira também se associa à DM de novo e hipertensão arterial.^{36,37}

Disfunção erétil

A disfunção erétil (DE) é extremamente prevalente, afetando pelo menos 50% dos homens com mais de 60 anos.³⁸ Sendo uma doença multifatorial com atingimento vascular, compreende-se que partilhe mecanismos fisiopatológicos com a doença aterosclerótica. Muitas vezes a DE é a primeira manifestação de DCV, antecede eventos vasculares agudos em 2-5 anos e aumenta o risco de mortalidade vascular (OR 1.43) e global (OR 1.26). Os FRV e alguns dos seus tratamentos (espironolactona, tiazidas, beta-bloqueantes) são fatores de risco para a DE, pelo que tanto a DE deve ser rastreada na avaliação do risco vascular, como os FRV devem ser ativamente tratados em doentes com DE.³⁹ Nos doentes com risco vascular baixo-moderado com DE, o score coronário de cálcio serve como forma de estratificação de risco, minimizando o sub-tratamento de doentes potencialmente de alto risco.¹

6. Fatores de risco e intervenções individualizadas

As intervenções individuais para redução do risco cardiovascular são altamente recomendadas. No entanto, mesmo quando os profissionais de saúde transmitem os seus benefícios com clareza, os doentes, independentemente do risco associado, muitas vezes ignoram as suas recomendações. Devemos, por isso, procurar educar os doentes para que tenham consciência da mais valia das medidas de prevenção cardiovascular que lhe são propostas.

6.1 Otimização da gestão do risco cardiovascular

A perceção da gravidade da doença, das consequências e a capacidade de o doente adotar um estilo de vida saudável dependem de fatores socioeconómicos, emocionais e/ou cognitivos. Desta forma, os profissionais de saúde devem personalizar a sua abordagem de forma a motivar os doentes a adotarem comportamentos saudáveis e a cumprirem a terapêutica farmacológica⁴⁰. Uma boa relação médico doente é fundamental, havendo benefício, em algumas situações, a realização de consultas motivacionais que incluam uma pessoa próxima (amigo ou família). A adesão à medicação varia de 50% para prevenção primária de doença cardiovascular aterosclerótica a 66% para prevenção secundária.⁴¹ Na Europa, 9% dos casos de doença cardiovascular aterosclerótica ocorrem devido a má adesão à terapêutica prescrita. Para a má adesão à medicação também contribuem fatores como os esquemas terapêuticos complexos (polifarmácia), o preço dos medicamentos ou mesmo outras co-morbilidades como a depressão.⁴² Hoje em dia existem aplicações para telemóveis que podem complementar uma boa comunicação e melhorar a adesão tanto à medicação quanto às mudanças comportamentais.⁴³

6.2 Otimização do estilo de vida

6.2.1 Atividade física e exercício

A atividade física moderada a vigorosa tem uma relação inversa com a morbimortalidade cardiovascular e é responsável pela redução do risco cardiovascular em todas as idades e em ambos os sexos.^{44,45} Assim, recomenda-se que:

- adultos de todas as idades realizem atividade física por pelo menos 150-300 minutos por semana de intensidade moderada e/ou 75-150 minutos por semana de intensidade vigorosa, para reduzir a morbimortalidade vascular e global.
- adultos que não possam realizar 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada, permaneçam tão ativos quanto as suas possibilidades e condições de saúde permitirem.
- reduzir o tempo de sedentarismo e envolver-se pelo menos em atividades ligeiras ao longo do dia para reduzir a morbimortalidade cardiovascular.
- a realização de exercícios de resistência, além da atividade aeróbica, é recomendada em 2 ou mais dias por semana para reduzir a mortalidade global.
- intervenções no estilo de vida, como educação individual ou em grupo, técnicas de alteração de comportamento, aconselhamento por telefone e uso de dispositivos de monitorização da atividade, devem ser consideradas para aumentar a adesão à atividade física.

6.2.2 Nutrição e álcool

Os hábitos alimentares influenciam o risco cardiovascular pois determinam fatores de risco como a pressão arterial, peso corporal, DM ou lípidos.⁴⁶⁻⁴⁸ Assim, recomenda-se:

- dieta saudável como pilar na prevenção de doença cardiovascular
- adotar uma dieta mediterrânica ou similar para reduzir o risco de doença cardiovascular

- substituir as gorduras saturadas por não saturadas para diminuir o risco de doença cardiovascular
- reduzir a ingestão de sal para reduzir a pressão arterial e, conseqüentemente, o risco de doença cardiovascular
- escolher um padrão de dieta mais assente em plantas, rico em fibras, que inclua grãos integrais, frutas, vegetais, leguminosas e frutos secos oleaginosos.
- restringir o consumo de álcool a um máximo de 100g/semana
- comer peixe. Preferencialmente gordo, pelo menos uma vez por semana e restringir a ingestão de carnes processadas
- restringir o consumo de açúcares livres, em particular bebidas açucaradas, para um máximo de 10% da energia consumida diariamente
- As principais características de uma dieta saudável são:
 - adotar uma dieta mais rica em vegetais e menos em alimentos de origem animal
 - os ácidos gordos saturados devem representar menos de 10% da energia total ingerida, através da substituição por ácidos gordos poli-insaturados, ácidos gordos monoinsaturados e carboidratos de grãos inteiros
 - a ingestão de ácidos gordos trans-insaturados deve ser minimizada tanto quanto possível, sem nenhum proveniente de alimentos processados
 - ingerir menos de 5g de sal por dia
 - consumir 30-45g de fibras por dia, preferencialmente grãos integrais
 - ingerir 200 ou mais gramas de fruta por dia (em 2 ou mais porções)
 - ingerir 200 ou mais gramas de vegetais por dia (em 2 ou mais porções)
 - carnes vermelhas devem ser reduzidas a um máximo de 350-500g por semana, em particular as carnes vermelhas processadas devem ser reduzidas
 - recomenda-se consumo de peixe 1 ou 2 vezes/semana, principalmente peixe gordo
 - consumo de 30 gramas de nozes sem sal por dia
 - consumo de álcool limitado a 100g por semana
 - bebidas açucaradas devem ser desencorajadas.

6.2.3 Peso e composição corporal

A perda de 5-10% do peso em doentes com excesso de peso ou obesidade associa-se a uma redução do risco vascular e mortalidade associada.^{49,50} A dieta, a atividade física e as alterações do estilo de vida são centrais na perda ponderal, embora a adesão às mesmas seja invulgar a medio-longo prazo. Por outro lado, apesar de a perda de peso se associar a menor morbimortalidade na generalidade dos indivíduos pode paradoxalmente associar-se a uma maior mortalidade nos idosos frágeis. Nestes doentes, os objetivos terapêuticos são a manutenção da massa muscular e a boa nutrição. Assim, em relação ao peso corporal recomenda-se:

- que pessoas com excesso de peso e obesidade percam peso de forma a reduzir a pressão arterial, melhorar o perfil lipídico, reduzir o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e, assim, reduzir o risco cardiovascular
- que embora vários tipos de dietas sejam eficazes para perda de peso, recomenda-se a adoção de uma dieta saudável que seja mantida ao longo do tempo de forma a reduzir o risco cardiovascular
- que a cirurgia bariátrica para doentes com obesidade e elevado risco vascular seja considerada quando as mudanças no estilo de vida (e farmacoterapia) se revelem insuficientes.⁵¹

6.3 Outras intervenções

As alterações do estilo de vida não só têm efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular como também melhoram a saúde mental dos doentes. Adicionalmente, a cessação tabágica,

controlo da pressão arterial e atividade física são muito úteis nos doentes com patologia psiquiátrica (depressão, por exemplo).⁵²⁻⁵⁵ Desta forma recomenda-se:

- que seja dada a maior atenção e vigilância a doentes com patologia psiquiátrica de forma a melhorar a sua adesão às mudanças no estilo de vida e a cumprirem a terapêutica farmacológica
- que nos doentes com doença cardiovascular aterosclerótica se pratique uma medicina baseada na evidência e interdisciplinar
- que nos doentes com doença cardiovascular aterosclerótica que se encontrem sob stress se pondere encaminhamento consultas de saúde mental para a redução do stress e do risco vascular
- que os doentes com doença coronária e depressão moderada a grave devam ser considerados para tratamento antidepressivo com um inibidor seletivo da recaptção de serotonina
- que nos doentes com insuficiência cardíaca e depressão major não se recomendem inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da noradrenalina-serotonina e/ou antidepressivos tricíclicos
- cessação tabágica. Considerar encaminhamento para consultas de cessação tabágica e terapêutica com reposição de nicotina, vareniclina e/ou bupropiona

6.4 LÍPIDOS

O colesterol, designadamente as partículas com ApoB (tais como o LDL-C, Lp(a)), desempenham um papel central na aterogénese e risco vascular, estando a sua causalidade comprovada num amplo número de estudos genéticos, observacionais e experimentais.⁵⁶ A avaliação do perfil lipídico pode ser efetuada **sem jejum**, exceto nos doentes com a síndrome metabólica, DM ou hipertrigliceridemia, nos quais o valor de LDL-C calculado a partir de amostras sem jejum é menos fiável.⁵⁷

Tabela 7. Cálculo dos parâmetros lipídicos¹

Parâmetro Lipídico	LDL- C	Colesterol não HDL	Apolipoproteína B
Cálculo	Fórmula de Friedewald (mg/dL): Colesterol total (CT) – (HDL-C) - (0,2 x triglicéridos)	CT – HDL-C	Estimativa direta da concentração total de partículas lipídicas aterogénicas
Observações	O cálculo só é válido quando a concentração de triglicéridos (TG) é <400 mg/dL	Fiável mesmo perante hipertrigliceridemia (>400 mg/dL). Maior precisão em doentes com DM.	Na prática, a informação conferida pela apolipoproteína B é semelhante à do LDL-C calculado.

6.4.1 Alvos terapêuticos

A redução relativa do risco de DCV é proporcional à redução absoluta de LDL-C, independentemente do(s) medicamento(s) usado(s) para o atingir, não sendo claro qual o valor a partir do qual deixa de haver benefício (“*the lower the better*”). Os benefícios do tratamento

dependem do risco de base do doente, potencialmente havendo grandes benefícios clínicos mesmo com modestas reduções lipídicas em doentes de alto ou muito alto risco.

- **LDL-C:** O LDL-C constitui o alvo terapêutico primário. Os objetivos variam em função do risco vascular do doente e requer frequentemente uma intensificação gradual dos tratamentos preventivos, tendo sempre em consideração os potenciais benefícios, efeitos secundários, fatores psicossociais e preferências do doente. Os alvos terapêuticos são os previamente descritos na tabela 3.
- **Triglicéridos (TG):** Apesar de não estarem definidos alvos, valores inferiores a 150 mg/dL em jejum são considerados um indicador de menor risco vascular.¹ Em doentes com valores marcadamente elevados (>900mg/dL), há benefício em reduzir os níveis de TG com o objetivo de prevenir a ocorrência de pancreatite aguda.
- **HDL-C:** A redução dos níveis de HDL-C associa-se a um aumento do risco vascular. No entanto, a elevação do HDL-C com medidas farmacológicas tem sido até à data fútil na redução do risco vascular. Assim, embora saibamos que medidas do estilo de vida tais como a atividade física sejam eficazes na elevação dos níveis de HDL-C, não há evidência que sustente a utilização do HDL-C como alvo terapêutico.

6.4.2 Estratégias terapêuticas

Antes de se instituir terapêutica farmacológica hipolipemiante, importa sempre excluir causas secundárias de dislipidemia, tais como hipotireoidismo, síndrome de *Cushing*, DM, patologia renal, hepática e iatrogenias medicamentosas (corticoterapia sistémica por exemplo) e otimizar medidas higieno-dietéticas.¹ As estratégias recomendadas para o controlo da dislipidemia são expostas na tabela 8.

Tabela 8. Estratégias para controlo da dislipidemia

Parâmetro lipídico	LDL-C	Trigliceridos
Terapêutica não farmacológica	Alterações do estilo de vida (dieta e atividade física)	
Terapêutica farmacológica	1. Estatinas 2. Ezetimiba • Inibidores da PCSK9 • Ácido Bempedoico • Inclisiran	• Fibratos • Ácidos Gordos Omega 3 (EPA)

PCSK9 – proproteína convertina subtilisina-kexina tipo 9; EPA – Eicosapenta Etil

As estatinas são a classe farmacológica de 1ª linha na maioria dos doentes. Reduzem o LDL-C e os triglicéridos e reduzem a morbimortalidade vascular.¹⁸ São seguras, podendo raramente associar-se a miopatia (mialgias em 5-10%) e a lesão hepática. Adicionalmente, afetam o metabolismo glicídico, aumentando o risco de DM *de novo* em doentes com predisposição para tal. Importa, no entanto, salientar que os benefícios das estatinas largamente ultrapassam os riscos de DM *de novo*, pelo que mesmo pessoas com elevado risco vascular e hiperglicemia intermédia, obesidade ou com fatores de risco para DM, não devem ser privados da terapêutica com estatinas em função do risco para DM.¹

Perante insuficiente resposta, recomenda-se a associação com ezetimiba e eventualmente um terceiro agente (inibidor da PCSK9, ácido bempedoico ou inclisiran). Com o ezetimiba, conseguem-se habitualmente reduções adicionais de LDL-C de 20%, ultrapassando os 6%

expectáveis com a duplicação da dose da estatina.⁵⁸ Estes fármacos são seguros e têm diferentes potências, sendo os iPCSK9 e o inclisiran francamente mais efetivos que os demais. Apesar de serem injetáveis, têm uma periodicidade de administração interessante (cada 2 semanas com iPCSK9 e semestral com inclisiran), o que favorece a adesão e comodidade posológica.¹

Diferentes fármacos têm diferentes mecanismos de ação e efetividade na redução dos níveis de LDL-C. As Estatinas são subdivididas de acordo com a sua potência hipolipemiante (LDL-C) em estatinas de baixa, moderada ou elevada potência:

- Estatinas de baixa intensidade: sinvastatina 10mg, pravastatina 10-20mg e pitavastatina 1mg
- Estatinas de moderada intensidade: atorvastatina 10-20mg, rosuvastatina 5-10mg, sinvastatina 20-40mg, pravastatina 40-80mg e pitavastatina 2-4mg
- Estatinas de elevada intensidade: atorvastatina 40-80mg e rosuvastatina 20-40mg

A magnitude das reduções de LDL-C varia em função da intensidade da terapêutica hipolipemiante (tabela 9), devendo ser avaliada pelo menos 4-6 semanas após ajustes terapêuticos.¹

Tabela 9. Impacto dos hipolipemiantes no LDL-C

	Redução do LDL-C esperada
Estatina de moderada intensidade	30%
Estatina de elevada intensidade	50%
Estatina de elevada intensidade com ezetimiba	65%
Inibidor da PCSK9	60%
Estatina de elevada intensidade com inibidor PCSK9	75%
Estatina de elevada intensidade com ezetimiba e inibidor PCSK9	85%
Acido Bempedoico	20-25%
Inclisiran	50-55%

6.4.2.1 Grupos especiais

Alguns grupos de doentes têm particularidades, que serão aqui resumidas:

- **Hipertrigliceridemia:** Nos doentes com hipertrigliceridemia com risco vascular elevado ou muito elevado, as estatinas são os fármacos de 1ª linha para a redução do risco vascular. Em doentes de muito/elevado risco, após a obtenção do LDL-C alvo, deve ser considerada a associação de fibratos (fenofibrato ou bezafibrato) ou ácidos gordos ómega 3 (EPA) se trigliceridemia superior a 200mg/dL e 135mg/dL respetivamente.⁵⁹
- **Idosos (>70 anos):** pelo maior risco de iatrogenias, interações medicamentosas e menores benefícios comprovados a longo prazo, sugere-se uma abordagem mais conservadora na população idosa, com a introdução e titulação gradual da terapêutica. Recomenda-se que os doentes com doença vascular estabelecida sejam medicados com estatina. Nos doentes em prevenção primária com elevado ou muito elevado risco vascular, sugere-se a prescrição de estatinas (recomendação classe IIb).¹
- **Doença Renal Crónica:** Os doentes com DRC têm um elevado risco vascular. A evidência que sustenta o tratamento hipolipemiante nos doentes sob tratamento de substituição da função renal (hemodiálise ou diálise peritoneal) é menos robusta, sugerindo-se, aquando o início da diálise, a não suspensão da terapêutica hipolipemiante (estatina com ou sem ezetimiba) em

doentes previamente medicados e recomenda-se a não introdução de hipolipemiantes em doentes previamente não-medicados sem doença vascular estabelecida.¹

- **Hipercolesterolemia Familiar:** Trata-se de uma entidade sub-diagnosticada, relativamente prevalente (a forma heterozigótica), que acarreta um elevado risco vascular. Deve ser suspeitada em contexto de história familiar de doença vascular precoce e/ou perante elevações marcadas de LDL-C. Os critérios holandeses (*Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria* – tabela 11) permitem, através da avaliação de variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e genéticas, identificar possíveis casos de hipercolesterolemia familiar. O tratamento farmacológico deve ser precoce e de elevada intensidade, preferencialmente em consultas diferenciadas (sobretudo os casos homozigóticos).¹

Tabela 11. *Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria* (critérios de diagnóstico para hipercolesterolemia familiar)

Critério	Pontuação
História familiar	
• Familiar de 1º grau com evento vascular precoce (homem <55 anos ou mulher <60 anos) ou com LDL-C acima do percentil 95	1
• Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso, arco corneano ou crianças com LDL-C acima do percentil 95	2
História pessoal	
• Evento coronário precoce (homem <55 anos ou mulher <60 anos)	2
• Evento vascular cerebral ou arterial periférico precoce (homem <55 anos ou mulher <60 anos)	1
Exame objetivo	
• Xantoma tendinoso	6
• Arco corneano (com idade <45 anos)	4
LDL-C (sem tratamento medicamentoso)	
• >326mg/dL	8
• 251-325mg/dL	5
• 191-250mg/dL	3
• 155-190mg/dL	1
Análise DNA	
• Mutação funcional nos genes do LDLR, apoB e/ou PCSK9	8
• >8 pontos = diagnóstico de hipercolesterolemia familiar	
• 6-8 pontos = hipercolesterolemia familiar provável	
• 3-5 pontos = hipercolesterolemia familiar possível	

6.5 Pressão Arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é um importante fator de risco vascular modificável. Afeta mais de 150 milhões de pessoas em toda a Europa, mais de 1 bilhão em todo o mundo, tendo uma prevalência estimada de 30 a 45% em adultos, aumentando com a idade (>60% em doentes com >60 anos).⁶⁰ Dada a sua elevadíssima prevalência, o rastreio da população adulta deve ser considerado, especialmente em doentes com fatores de risco, tais com a obesidade e/ou história familiar de HTA. Apesar do seu tratamento comprovadamente proporcionar reduções da morbimortalidade vascular, o diagnóstico continua a ser tardio e o tratamento insuficiente.⁶¹

A avaliação da pressão arterial (PA) na consulta tem limitações, sendo complementada pela automonitorização ambulatória da PA (AMPA), que pressupõe a avaliação de pelo menos 2 medições diárias em 3 dias consecutivos com um esfigmomanómetro semi-automático validado. O MAPA (monitorização ambulatória da pressão arterial) é o melhor preditor de lesão de órgão alvo mediada pela HTA, especialmente quando comparado com a avaliação da PA em consulta, permitindo a deteção da *HTA de bata branca* e da *HTA mascarada*. Assim, a avaliação da PA no domicílio (MAPA/AMPA) está indicada nas seguintes situações¹:

- Suspeita de HTA *de bata branca* (HTA grau I em consulta ou HTA marcada sem LOA),
- Suspeita de HTA *mascarada* (PA normal-alta em consulta, sobretudo na presença de LOA/elevado risco vascular)
- Hipotensão postural/pós-prandial, sobretudo se sintomatologia sugestiva
- HTA resistente
- Aferir controlo tensional em doentes de alto/muito alto risco
- Resposta exagerada da PA ao exercício
- Labilidade da PA na consulta
- Avaliação do perfil *dipper* (AOS, DRC, DM, HTA endócrina ou disfunção autonómica)

A HTA é diagnosticada quando o doente apresenta:

- PA elevada (>140/90mmHg) em 2 ou mais ocasiões na consulta
- PA marcadamente elevada numa única ocasião (>180/110mmHg)
- Elevações da PA em MAPA ($\geq 135/85$ mmHg durante o dia, $\geq 120/70$ mmHg durante o sono à noite, valor médio $\geq 130/80$ mmHg)
- Elevações na automonitorização ambulatória da PA (valor médio $\geq 135/85$ mmHg).

Aquando do diagnóstico da HTA, importa classificar a HTA de acordo com a magnitude da elevação da PA:

- Grau I – PA sistólica 140-159 e/ou PA diastólica 90-99mmHg
- Grau II – PA sistólica 160-179 e/ou PA diastólica 100-109mmHg
- Grau III - PA $\geq 180/110$ mmHg;⁶²

Em todos os doentes hipertensos está recomendada:

- A avaliação dos fatores de risco vascular e/ou a presença de doença cardíaca, vascular ou renal.
- O rastreio de lesão de órgão alvo (LOA), como por exemplo, hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), doença renal e/ou retinopatia:
 - Medição creatinina sérica (com cálculo da TFG), ionograma e razão albumina-creatinina.
 - Hemograma, glicose plasmática em jejum, HbA1c, perfil lipídico, ácido úrico e provas de função hepática
 - Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG)
 - Ecocardiograma só se alterações no ECG ou sintomatologia de disfunção do VE.
 - Fundoscopia ou imagem da retina (retinografia) é recomendada para doentes com HTA grau II e III, ou com DM.
- A consideração de possíveis causas de hipertensão arterial secundária (por exemplo, doença renovascular, hiperaldosteronismo, feocromocitoma/paraganglioma, síndrome da apneia obstrutiva do sono) e avaliar cuidadosamente os consumos tóxicos (por exemplo, cocaína) bem com a toma de fármacos que possam aumentar a PA (por exemplo, ciclosporina, simpaticomiméticos).¹

6.5.1 Terapêutica

O tratamento do doente com HTA inclui sempre alterações do estilo de vida, como descrito na secção 6.2 e quase sempre terapêutica farmacológica. Os doentes com lesão de órgão alvo e/ou com HTA grau II ou III são os que mais beneficiam de tratamento farmacológico. Embora os benefícios da farmacoterapia nos doentes com HTA grau I sem lesão de órgão alvo sejam mais

modestos, o tratamento associa-se a uma redução do risco vascular. Atualmente recomenda-se a prescrição inicial de duas classes antihipertensoras em associação, de modo a reduzir a inercia e maximizar a efetividade terapêutica, sem risco acrescido para iatrogenias. A monoterapia deve ser equacionada apenas nos doentes com PA próxima dos alvos desejados (PA sistólica <150mmHg) e nos doentes frágeis ou muito idosos, nos quais uma redução mais gradual da PA seja desejada. Independentemente da estratégia adotada, há benefícios na utilização de combinações farmacológicas num único comprimido para promover a adesão e maximizar o controlo tensional. A combinação dupla de um inibidor do eixo renina angiotensina aldosterona (IECA ou ARA) em combinação com um bloqueador dos canais de cálcio ou com um diurético tiazídico/*-like* constitui a estratégia preferencial na maior parte dos doentes. A associação das três classes justifica-se caso a terapêutica dupla se revele insuficiente. A prescrição das restantes classes antihipertensoras deve ser ponderada mediante a presença de comorbilidades relevantes (beta-bloqueantes em doentes com doença coronária, IC com FE comprometida, FA, entre outros). Na HTA resistente, a espironolactona, como complemento do tratamento de base, é o agente mais eficaz. Perante intolerância poder-se-á equacionar o amilorido, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, clonidina ou mesmo desnervação renal.¹

6.5.2 Alvos terapêuticos

Apesar do controlo tensional se associar a reduções da morbimortalidade vascular e a um aumento da sobrevida, os alvos terapêuticos devem ser individualizados. Apesar todos os doentes beneficiarem de uma redução da PA para valores inferiores a 140/90mmHg (medidos em consulta), alvos mais exigentes (PA < 130/80mmHg) devem ser considerados em doentes com adequada reserva funcional e baixo risco para efeitos acessórios, sobretudo se apresentarem um risco vascular alto/muito alto. Em doentes com mais de 70 anos com fragilidade, poderão ser equacionados alvos menos exigentes (PA < 140/90mmHg), sobretudo perante a ocorrência iatrogenias medicamentosas (hipotensão ortostática, distúrbios iónicos, entre outros).¹

6.6 - DIABETES MELLITUS

A abordagem do risco vascular nos doentes com DM tem algumas particularidades, designadamente a importância do controlo glicémico e a utilização de fármacos modificadores de prognóstico (inibidores da SGLT2 e agonistas dos recetores da GLP1). O controlo glicémico associa-se a uma redução do risco cardiovascular e microvascular, recomendando-se uma A1c<7% na maioria dos doentes. Alvos mais exigentes (Ac1<6.5%) podem ser considerados em doentes novos com boa reserva funcional e com baixo risco para iatrogenias. Por outro lado, em doentes idosos, frágeis, com doença vascular/complicações estabelecida, nos quais a ocorrência de hipoglicemias potencialmente teria um desfecho dramático, alvos menos exigentes são considerados aceitáveis.^{63,64}

À semelhança do que está preconizado em doentes sem DM, as medidas higieno-dietéticas constituem a base do tratamento, que para além dos benefícios micro e macrovasculares, proporcionam uma redução da mortalidade.⁶⁵ Adicionalmente, nos doentes com excesso de peso ou obesidade, perdas de peso >10kg podem induzir remissões da DM.⁶⁶ A terapêutica farmacológica está recomendada em todos os doentes, continuando a ser a metformina o agente 1ª linha nos doentes com baixo-moderado risco vascular. Nos doentes com risco vascular elevado e muito elevado, com doença vascular estabelecida, insuficiência cardíaca ou doença renal crónica, recomenda-se terapêutica modificadora de prognóstico (iSGLT2 e/ou arGLP1)

independentemente da A1c de base ou do tratamento com metformina. Estas classes associam-se a uma redução das complicações cardiorenais e reduzem a mortalidade em doentes com elevado risco vascular. Os inibidores da SGLT2 revelaram-se particularmente efetivos na redução dos internamentos por insuficiência cardíaca e na incidência e progressão da doença renal. No que concerne a redução de eventos vasculares ateroscleróticos, ambas as classes se revelaram eficazes, muito embora os benefícios dos agonistas dos recetores da GLP1 sejam mais evidentes.¹

6.7 – TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA

A utilização de terapêutica antitrombótica em doentes com doença vascular estabelecida associa-se a uma redução significativa para eventos e mortalidade. Nesta população, os benefícios ultrapassam largamente os riscos. Já nos doentes em prevenção primária, os riscos de hemorragia ultrapassam os potenciais benefícios, pelo que antiagregação não se recomenda na maior parte dos casos.⁶⁷⁻⁶⁹ No entanto, a antiagregação pode ser considerada em doentes diabéticos com risco vascular elevado/muito elevado em prevenção primária, desde que o risco hemorrágico seja baixo.¹

A antiagregação de primeira linha é o ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 70-100mg/dia, sendo o clopidogrel (75mg/dia) uma alternativa em caso de intolerância à primeira. Aos doentes com risco de hemorragia digestiva que tomem antiagregantes deve ser prescrito um inibidor da bomba de prótons como medida preventiva. Salienta-se que o omeprazol e o esomeprazol reduzem a efetividade do clopidogrel (via inibição do CYP2C19), pelo que a sua combinação deve ser evitada.

6.8 – TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA

O papel da inflamação no processo aterogénico é inequívoco, pelo que inúmeras terapêuticas anti-inflamatórias têm sido testadas como forma de reduzir o risco vascular. Destas, destaca-se a colchicina em baixa dose (0.5mg/dia), cuja prescrição poderá ser considerada em doentes em prevenção secundária, designadamente se os restantes fatores de risco estiverem mal controlados ou se o doente sofrer de eventos recorrentes apesar de tratamento médico otimizado.^{70,71}

6.9 – REABILITAÇÃO CARDÍACA (RC) E PROGRAMAS DE PREVENÇÃO

A RC é um programa multidisciplinar que promove treino físico, aconselhamento de atividade física, educação, modificação de fatores de risco, aconselhamento dietético/nutricional e apoio psicossocial.⁷² Estes programas devem ser iniciados o mais precocemente possível após um evento vascular, estando associados a reduções de internamentos, eventos coronários e mortalidade cardiovascular.⁷³ A RC deve ser individualizada, sendo prescrita e realizada por profissionais de saúde devidamente treinados (incluindo cardiologistas). A RC baseada no exercício inclui exercícios aeróbicos e de resistência muscular, recomendando-se um mínimo número de 36 sessões.⁷⁴ A telemedicina e a utilização de tecnologia (aplicações móveis) podem complementar o programa de RC, maximizando a adesão. Durante a RC, todos os FRV conhecidos devem ser tratados.

7. Abordagem do risco em doenças cardiovasculares específicas

Nesta secção serão abordados aspetos relevantes para o risco vascular em patologias específicas.

7.1. Doença arterial coronária

A doença coronária (DAC) tem diferentes formas de apresentação, desde a documentação de placas ateroscleróticas em exames de imagem até à síndrome coronária aguda (SCA). A maioria dos doentes com DAC tem indicação inequívoca para **antiagregação com ácido acetilsalicílico** (75-100mg/dia), excetuando os doentes assintomáticos nos quais a DAC se documentou em exame de imagem, nos quais a decisão em iniciar AAS deve ser individualizada.^{75,76} A **dupla anti-agregação** com AAS e um inibidor da P2Y₁₂ (ticagrelor, prasugrel, clopidogrel) está recomendada em doentes que sofreram um SCA, devendo ser mantida por 12 meses.⁷⁷⁻⁷⁹ Já nos doentes com síndrome coronária crónica (SCC) submetidos a intervenção coronária percutânea com colocação de stent, beneficiam de dupla antiagregação com AAS e clopidogrel 75mg durante 6 meses (1-3 meses se risco hemorrágico elevado).⁷⁶ Nos doentes com risco isquémico moderado-elevado, terapêutica a longo prazo com **AAS e Rivaroxabano** em baixa dose (2.5mg b.i.d.) é benéfica e deve ser considerada, sobretudo em doentes com baixo risco hemorrágico.

Nos doentes com fatores de risco adicionais, tais como HTA e DM, recomenda-se a prescrição de **iECA** ou **ARA**. Quando a DAC se associa a disfunção ventricular esquerda ou IC com FE comprometida, os **beta-bloqueantes** estão recomendados.

O tratamento **hipolipemiante** está recomendado em todos os doentes com DAC, recomendando-se uma redução dos níveis de LDL-C em pelo menos 50% do valor basal e a obtenção de valores inferiores a 55mg/dL.¹

7.2. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC), para além de aumentar o risco vascular, quando de etiologia isquémica, constitui uma manifestação grave de doença aterosclerótica (DAC). O seu tratamento visa reduzir a mortalidade, os internamentos hospitalares e melhorar a qualidade de vida. Para atingir este objetivo é necessária uma abordagem multidisciplinar com programas estruturados, educação dos doentes, otimização da terapêutica, contacto por telemedicina, alterações do estilo de vida, suporte psicológico e acesso facilitado aos cuidados de saúde.⁸⁰⁻⁸³ O tratamento modificador de prognóstico está particularmente bem definido em doentes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo comprometida (<40%), sendo a evidência menos robusta perante FE preservada ou ligeiramente diminuída. Assim, o resto da secção focar-se-á essencialmente na IC com FE comprometida.

Os programas de reabilitação cardíaca individualizados estão recomendados em todos os doentes com IC clinicamente estáveis e associam-se a uma redução dos internamentos e mortalidade.⁷³ Nos doentes sintomáticos (NYHA II-IV), a terapêutica quádrupla com **iECA** (ou **ARA** se intolerância a iECA), **beta-bloqueante (BB)**, **antagonista dos recetores dos mineralocorticoides (ARM)** e **i SGLT2** (dapagliflozina ou empagliflozina) deve ser precocemente prescrita, uma vez que se associa a uma redução dos internamentos e mortalidade.⁸⁰ O **sacubitril/valsartan** (ARNI) pode substituir o iECA, tendo benefícios adicionais na redução dos internamentos e mortalidade.⁸⁴ O **vericiguat** é uma opção adicional em doentes sintomáticos com agravamento dos sintomas apesar de terapêutica com iECA, BB e ARM que também proporciona reduções nos internamentos e mortalidade.⁸⁵ A **ivabradina** também reduz os internamentos e mortalidade em doentes sintomáticos com FE<35%, em ritmo sinusal e com uma frequência cardíaca em repouso superior a 70 batimentos por minuto apesar de doses otimizadas de iECA, ARM e BB (ou sem BB se intolerância).⁸⁶ A **hidralazina e o dinitrato de isosorbida** revelaram-se

efetivas em associação com iECA (ou ARNI), BB e ARM, ou em substituição de iECA/ARA/ARNI (se intolerância), em doentes de raça negra com FE<35% ou FE<45% com dilatação ventricular esquerda em classe III-IV NYHA, pelo que devem ser consideradas neste contexto para reduzir os internamentos e mortalidade.⁸⁷ A **digoxina** pode ser equacionada em doentes em ritmo sinusal sintomáticos, apesar de iECA (ARNI), BB e ARM para reduzir os internamentos.⁸⁸

Os **diuréticos** são o fármaco de eleição para o tratamento dos sintomas congestivos na IC, independentemente da FE do ventrículo esquerdo, associando-se a uma redução dos internamentos.⁸⁹

Por fim, o rastreio e tratamento das restantes co-morbilidades vasculares está recomendado, tendo benefícios sintomáticos e prognósticos.

7.3. Doença vascular cerebral

As intervenções para as doenças vasculares cerebrais (DVC) dependem do tipo de evento (isquémico ou hemorrágico). Os eventos isquémicos são causados maioritariamente por aterotrombose, embolia cardíaca ou doença de pequenos vasos. As hemorragias intracranianas são causadas maioritariamente por angiopatia hipertensiva e/ou angiopatia amiloide cerebral. A hemorragia pode ser precipitada por picos hipertensivos e/ou coagulopatia (patológica primária ou iatrogénica).

Recomenda-se a todos os doentes com um evento vascular cerebral prévio alterações do estilo de vida com benefícios nos fatores de risco vascular. O tratamento farmacológico está universalmente recomendado. A **terapêutica antitrombótica** está indicada nos doentes com AVC isquémico ou acidente isquémico transitório - antiagregação (AAS, clopidogrel ou associação de AAS com dipiridamole) na etiologia aterotrombótica, e anticoagulação nos eventos cardioembólicos.⁹⁰ A dupla antiagregação (AAS e clopidogrel) deve ser considerada nas 3 semanas após um AVC menor.⁹¹ O **tratamento antihipertensor** está indicado em todos os doentes com HTA, quando a PA é superior a 140/90mmHg.⁹² O tratamento dos restantes fatores de risco vascular estão descritos em secções anteriores.

7.4. Doença arterial periférica

A DAP associa-se a um aumento da morbimortalidade vascular (duplicação do risco a 10 anos).⁹³ O seu tratamento é igualmente pluridisciplinar e visa reduzir os eventos vasculares, ameaçadores de membro e aumentar a qualidade de vida.

A cessação tabágica e a adoção de um estudo de vida saudável (dieta equilibrada e atividade física supervisionada se possível) são elementos chave. Todos os doentes sintomáticos beneficiam de antiagregação, podendo a associação do AAS (100mg id) com o Rivaroxabano em baixa dose (2.5mg b.i.d.) ser considerada em doentes com DM sem risco hemorrágico elevado.⁹⁴ O controlo dos restantes fatores de risco vascular está recomendado: antihipertensores com PA alvo <140/90mmHg, controlo glicémico rigoroso na DM

7.5. Doença renal crónica

A DRC associa-se a um elevado risco vascular, sendo a DRC grave considerada um equivalente de risco de doença coronária. Tal facto deve-se não só à elevada prevalência de fatores de risco vasculares tradicionais, mas também aos fatores de risco vascular não-tradicionais e não-ateroscleróticos, que emergem à medida que a TFG diminui.⁹

A terapêutica hipolipemiante com estatina (com ou sem ezetimiba) reduz o risco vascular em doentes com DRC não-dialítica, pelo que está recomendada em doentes de alto/muito-alto risco. Contrariamente ao documentado noutras populações, a experiência das estatinas em alta dose na DRC é limitada, pelo que se preconizam estratégias de moderada intensidade.⁹⁶ Já nos doentes com DRC dialítica a introdução de estatina não está recomendada.

Os iECA ou ARA na dose máxima tolerada são os antihipertensores de eleição em doentes com HTA, DM e albuminúria, estando a sua associação (iEAC+ARA) desaconselhada.¹ Os

inibidores da SGLT2, designadamente a dapagliflozina, devem ser considerados em doentes com DRC independentemente da presença de DM, uma vez que se associam a uma redução da progressão da doença renal e mortalidade.⁹⁶

7.6. Fibrilhação auricular

O tratamento da FA assenta em 3 pilares - anticoagulação, otimização das comorbilidades vasculares e controlo sintomático – com os quais se obtém uma redução da mortalidade, eventos vasculares e hemorragias.⁹⁷ Na esfera da otimização da morbilidade vascular destacam-se:

- A perda de peso em doentes obesos reduz a incidência, progressão, sintomatologia e recorrência da FA.⁹⁸
- O controlo tensional reduz o impacto que a HTA possa ter na incidência de FA e complicações associadas (AVC ou hemorragias)⁹⁹
- A abstinência etanólica reduz /previne a FA e a sua recorrência.¹⁰⁰
- A atividade física de intensidade moderada reduz a incidência e recorrência de FA.¹⁰¹
- A ventilação mecânica não invasiva melhora o controlo de ritmo e recorrência na FA nos doentes com SAOS.¹⁰²
- Embora o controlo glicémico não tenha relação com a incidência de FA, a sua obtenção nos 12 meses antes da ablação aumenta o seu sucesso.¹⁰³

7.7. Multi-morbilidade

O aumento da sobrevida da população e seu envelhecimento reflete uma generalizada melhoria dos cuidados médicos, designadamente na saúde cardiovascular. Esta realidade condicionou um aumento significativo da população idosa com múltiplas comorbilidades e elevado risco vascular. Tal leva a aumento das exigências impostas aos serviços de saúde e maior mortalidade global.

Até agora, as recomendações para o tratamento das doenças cardiovasculares têm-se focado no tratamento isolado de cada uma delas. Contudo, isto deixou de ser praticável, uma vez que o tratamento de uma doença pode agravar outras doenças concomitantes, existindo interações doença-doença, doença-fármaco e fármaco-fármaco. Uma abordagem baseada no valor acrescentado deve ser seguida sempre que possível, tendo em conta a esperança de vida de cada doente e sabendo que o benefício incremental de adicionar um novo fármaco a um esquema terapêutico já complexo é muitas vezes incerto. Para além disso, é importante salientar que os doentes com multi-morbilidade cardiovascular estão sub-representados na maioria dos ensaios clínicos que estão na base das *guidelines*.

Assiste-se à necessidade de uma mudança de paradigma no tratamento dos doentes com multi-morbilidade cardiovascular, passando de uma abordagem centrada na doença para uma abordagem centrada no doente, na qual os seus objetivos e preferências assumem o papel central.

A abordagem centrada no doente deve incluir a interpretação da evidência e da sua aplicação para cada indivíduo, considerando o prognóstico global, a esperança de vida e a praticabilidade clínica. Deve também ter sido em conta a ocorrência de efeitos adversos medicamentosos, a carga económica e o stress do cuidador, enfatizando a adesão à terapêutica essencial e suspendendo a terapêutica não essencial.¹

Bibliografia

- 1 - FLJ Visseren, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337
- 2 - Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472
- 3 - Holmes MV, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550
- 4 - GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923–1994
- 5 - Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222
- 6 - Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–1095
- 7 - Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803–1805
- 8 - Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352
- 9 - Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388:276–284
- 10 - World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021)
- 11 - Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2015;36:1385–1393
- 12 - Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099
- 13 - Den Ruijter HM et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803
- 14 - Cosentino F. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323. *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- 15 - Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747–762
- 16 - Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;64:75–80
- 17 - Newby DE et al. ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93b
- 18 - Mach F et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–188. *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
- 19 - Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4482
- 20 - Hindricks G et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task

Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

21 - An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:35-42

22 - Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-639

23 - Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8 11

24 - Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640 2646

25 - Agca Ret al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17 28

26 - Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382 393 e381: quiz e322

27 - Adelborg K, Szepliget SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96

28 - Sacco S et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18:108

29 - Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol* 2015;31:873 879

30 - Scott KM et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol* 2013;168:5293 5299

31 - Vaccarino V et al. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;41:1687 1696

32 - Alexander M et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ* 2019;367:l5367.

33 - Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944 951

34 - Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773 1779.

35 - Grandi SM, Fillion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation* 2019;139:1069 1079.

36 - Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart* 2019;105:1656 1660.

37 - Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget* 2018;9:8756 8764

38 - DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health* 2016;34:89 100

39 - Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol* 2018;36:1681 1689

40 - Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. *Fam Pract* 2018;35:383-398

41 - Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-887 e881.

- 42 - Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-2948.
- 43 - Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012675
- 44 - Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270-1281.
- 45 - Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet* 2016;387:1541-1551.
- 46 - European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html> (21 July 2020).
- 47 - Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S, Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447-492.
- 48 - World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1> (21 July 2020)
- 49 - Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849
- 50 - Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001-1011.
- 51 - Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1223-1232
- 52 - Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
- 53 - Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004366.
- 54 - Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci* 2017;20:161-171
- 55 - Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry* 2010;167:151-159.
- 56 - Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472
- 57 - Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;52:61-66.
- 58 - Systematic Review: Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update. Content last reviewed December 2019. Effective Health Care Program, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/high-cholesterol-medicines-update/research>
- 59 - Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, März W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021 May;325:99-109.

- 60 - Forouzanfar MH et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165 182
- 61 - Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959 968
- 62 - Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1293-1302
- 63 - 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.
- 64 - ADVANCE Collaborative Group, 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, Bompoint 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.
- 65 - Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452 461
- 66 - Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344 355.
- 67 - ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529 1539.
- 68 - McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509 1518.
- 69 - Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036 1046.
- 70 - Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838 1847.
- 71 - Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497 2505.
- 72 - Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020:2047487320913379

- 73 - Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800
- 74 - Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1644-1659
- 75 - Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 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
- 76 - Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477
- 77 - Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
- 78 - 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, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- 79 - 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, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
- 80 - McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumhach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021
- 81 - Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358-1367.
- 82 - Stewart S, Vandebroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-261.
- 83 - McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
- 84 - McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
- 85 - Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893
- 86 - Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885
- 87 - Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057
- 88 - Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533
- 89 - Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158
- 90 - Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack:

a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.

91 - Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225

92 - Hart RG, Sharma M, Mundt H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tattisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201

93 - Ankle Brachial Index Collaboration, 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, Fowkes FG, 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, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:197-208

94 - Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-229

95 - Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303-1309

96 - Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446

97 - Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498

98 - Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050-2060

99 - Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891-911

100 - Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20-28

101 - Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:373-383

102 - Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532-540

103 - Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897-903