

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO

Até onde ir na Glicose, Colesterol e Pressão Arterial na Prevenção Primária das DCV

Kimberly N. Hong, MD, MHSA,^a Valentin Fuster, MD,^a Robert S. Rosenson, MD,^a Clive Rosendorff, MD, PhD,^a Deepak L. Bhatt, MD, MPH^b

RESUMO

O diabetes, a hiperlipidemia e a hipertensão são fatores de risco modificáveis que contribuem para a prevenção de eventos de doenças cardiovasculares. O efeito desses fatores de risco na incidência da doença cardiovascular aumenta com níveis progressivamente mais elevados de glicose, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e pressão sanguínea. O limiar para iniciar o tratamento desses fatores de risco modificáveis e os objetivos ideais da modificação dos fatores de risco são um foco de investigação em prevenção primária. Embora uma abordagem agressiva seja atraente, podem ocorrer eventos adversos e podem existir potenciais barreiras fisiológicas.

Este artigo discute a prevenção primária da doença cardíaca coronária que pode ser conseguida através da modificação do diabetes, da hiperlipidemia e da hipertensão, resumindo as diretrizes atuais e os dados de ensaios clínicos pertinentes de estudos de intervenção que incluíram uma coorte de prevenção primária.

(J Am Coll Cardiol 2017;70:2171–85) © 2017 Os Autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto com a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

As mortes por doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas diminuíram nas últimas três décadas; no entanto, as DCV continuam sendo a principal causa de morte, representando cerca de 1 em cada 3

óbitos (1). A crescente incidência de obesidade e diabetes melito (DM) tipo 2 contribuem para essa alta taxa (2,3). O estudo INTERHEART (*Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52*

Do ^aDepartament of Cardiology, Icahn School of Medicine no Mount Sinai Health System, New York, New York; e o ^bBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center e a Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. O Dr. Rosenson recebeu subsídios para a sua instituição da Akcea, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, The Medicines Company, Regeneron e Sanofi; colaborou nos conselhos consultivos de Amgen, Eli Lilly, Regeneron e Sanofi; recebeu honorários da Akcea e Kowa; recebeu royalties da UpToDate, Inc.; e possui participações na MediMergent LLC. Dr. Bhatt colaborou nos conselhos consultivos da Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology e Regado Biosciences; colaborou no conselho de administração da Boston VA Research Institute e da Society of Cardiovascular Patient Care; colaborou como presidente do American Heart Association Quality Oversight Committee, NCDR-ACTION Registry Steering Committee e VA CART Research and Publications Committee; colaborou em comitês de monitoramento de dados para a Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Harvard Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine e Population Health Research Institute; recebeu honorários do American College of Cardiology (editor sênior associado, *Clinical Trials and News*, ACC.org), Belvoir Publications (Editor-chefe, *Harvard Heart Letter*), Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), Harvard Clinical Research Institute (comitê de direção do ensaio clínico), HMP Communications (Editor-chefe, *Journal of Invasive Cardiology*), *Journal of the American College of Cardiology* (editor convidado, editor associado), Population Health Research Institute (comitê de direção do ensaio clínico), Slack Publicações (Editor médico-chefe, *Cardiology Today's Intervention*), Society of Cardiovascular Patient Care (secretário/tesoureiro) e WebMD (comitês de direção da CME); colaborou como editor-adjunto da *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa da Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, Pfizer, Roche, Sanofi e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); colaborou como investigador do site para a Biotronik, Boston Scientific e St. Jude Medical (agora Abbott); colaborou como administrador para o American College of Cardiology; e realizou pesquisas não financiadas para a FlowCo, Merck, PLx Pharma e Takeda. Todos os outros autores afirmaram não ter relações relevantes com o conteúdo deste artigo a divulgar. James S. Forrester, MD, colaborou como editor convidado para este artigo.

Manuscrito recebido em 26 de junho de 2017; manuscrito revisado recebido em 22 de agosto de 2017, aceito em 1 de setembro de 2017.



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Countries) investigou os fatores de risco associados às taxas de mortalidade por DCV. O INTERHEART mediu nove fatores de risco antes de um primeiro infarto do miocárdio (IM) e descobriu que eles contribuíram em mais de 90% do risco para um primeiro IM. Esses nove fatores de risco incluíram o DM, hipertensão (HTN) e o perfil de lipoproteínas representado por variáveis de proporção de apolipoproteína (Apo) B/A1 (3,4). Esses dados sugerem que existe uma oportunidade significativa para influenciar a saúde pública ao reduzir os eventos de DCV através da modificação e prevenção dos fatores de risco.

A prevenção pode ser categorizada como primordial, primária, secundária e terciária (**Ilustração Central**). A prevenção primária refere-se à modificação de fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, a prevenção secundária, ao controle da progressão da doença uma vez presente e a prevenção terciária, para amenizar as consequências da doença avançada no estado funcional e na qualidade de vida. A prevenção primordial procura alcançar um estado de saúde que evite o desenvolvimento dos fatores de risco para a doença. Embora a oportunidade de benefício social seja maior se este “tempo zero” antes da evolução da doença for preservado, tal exigiria estratégias baseadas na população e na colaboração global de sistemas, que são difíceis de alcançar (2,5-7).

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas quatro a cinco décadas identificaram o DM, a hiperlipidemia e a HTN como preditores de risco de DCV. A consistência desses dados resultou em calculadoras de risco de DCV que integram múltiplos fatores de risco (2,3). Além de haver uma interação fisiopatológica significativa entre esses fatores de risco, outro denominador comum é o seu efeito sobre a microvasculatura. A microcirculação regula o fluxo sanguíneo e a administração de oxigênio via vasodilatação e vasoconstrição de artérias e a jusante da macrovasculatura. O leito coronário arteriolar aumenta o fluxo coronário ao modular >55% da resistência vascular coronária total. Isso é referido como reserva de fluxo coronário, que na ausência de doença epicárdica (pré-arteriolar) funciona como avaliação funcional da microcirculação coronariana (8,9). A deficiente vasorreatividade da microvasculatura pode afetar os gradientes de pressão e fluxo que ajustam a perfusão com a demanda metabólica, causando isquemia miocárdica (8). Em consequência, a doença microvascular coronariana foi usada inicialmente para explicar sintomas de angina em pacientes sem doença macrovascular identificada (10,11). Os mecanismos postulados para doença microvascular coronariana que são compartilhados entre a HTN, o DM e a síndrome metabólica incluem disfunção muscular endotelial e do músculo liso, desregulação da síntese de óxido nítrico e produção de fatores de crescimento, incluindo angiotensina e endotelinas (10,11). A doença microvascular em pacientes diabéticos tem sido correlacionada com o aumento de eventos por DCV (12). Em outro estudo observacional que incluía pacientes diabéticos assintomáticos sem doença arterial coronariana (DAC), uma reserva de fluxo coronariano <2,5 foi associada a um desfecho composto que incluiu mortalidade, sín-

drome coronariana aguda ou revascularização (13). Isso sugere uma correlação entre a doença microvascular em pacientes diabéticos e DCV. Além disso, existem estudos nos quais foi encontrada uma menor reserva de fluxo coronariano em pacientes com HTN e hipercolesterolemia (9,14). Uma potencial oportunidade para evitar a morbidade e mortalidade significativa associada à DCV pode ser direcionando os esforços de prevenção a um fase anterior ao desenvolvimento da doença microvascular.

Esse artigo discute a prevenção primária da DAC através da modificação de três fatores de risco – DM, hiperlipidemia e HTN – resumindo as diretrizes atuais e as diferentes perspectivas e controvérsias sobre essas diretrizes, que decorrem de uma base de evidências em constante evolução.

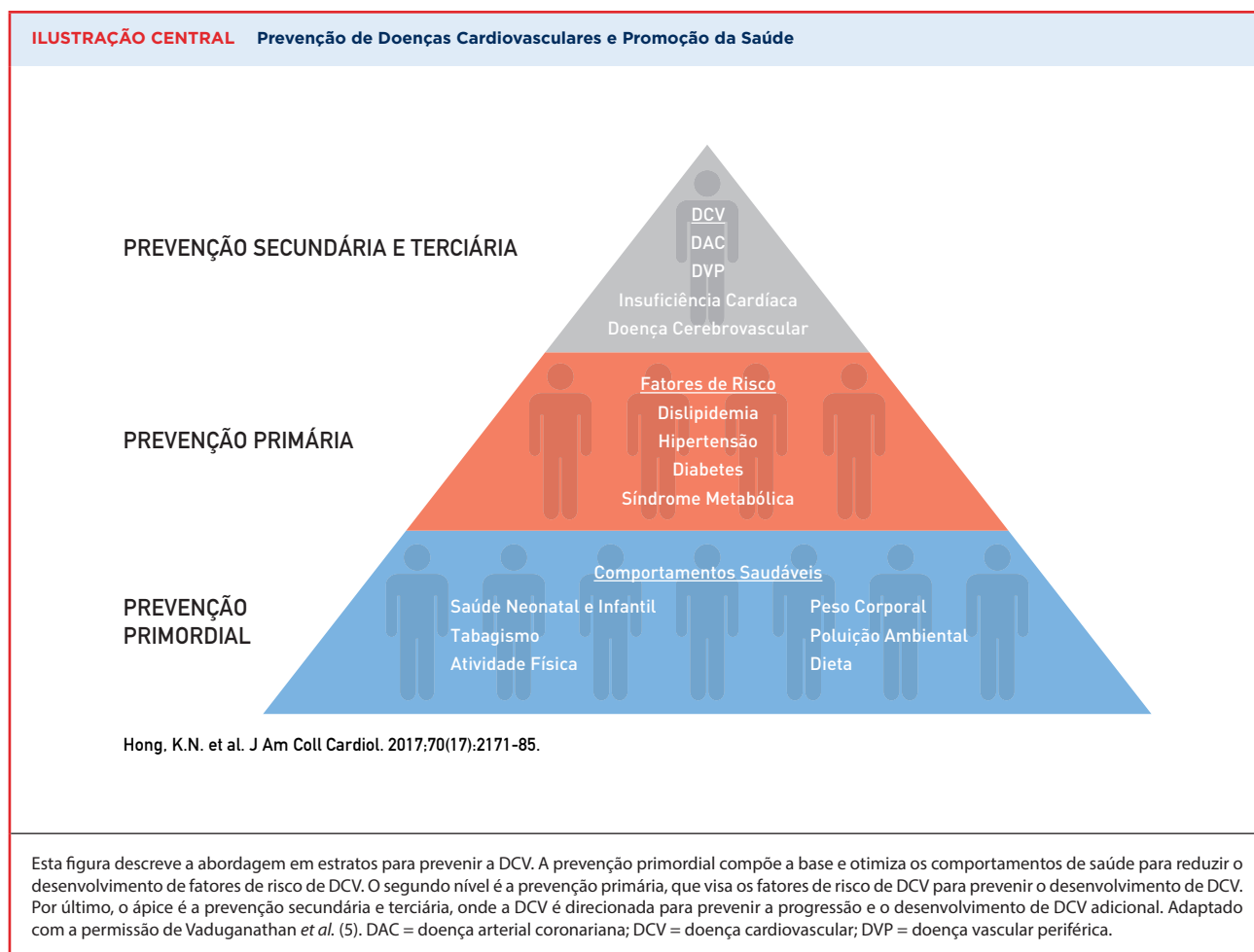
DIRETRIZES ATUAIS

A prevenção da DCV através da redução da glicemia em pessoas com DM e da pressão arterial em pessoas com HTN é baseada em objetivos. Especificamente, em pacientes diabéticos conhecidos, a hemoglobina A1c-alvo (HgA1c) é de 7%, com um limite inferior de 6,5% aceito quando são consideradas características específicas do paciente, incluindo a duração da doença e DAC conhecida (15). Na HTN, as recomendações do Eighth Joint National Committee sugeriram o início do tratamento para 140/90 mmHg e aumentaram as pressões sanguíneas-alvo para pacientes de alto risco, incluindo aqueles com DM, doença cerebrovascular, doença renal crônica e DAC, de 130/80 para 140/90 mmHg. Houve também uma alteração no objetivo da pressão arterial em indivíduos com idade >60 anos para 150/90 mmHg (16). Este novo limite superior para o tratamento nessa faixa etária é particularmente controverso, e a American Heart Association (AHA) e o American College of Cardiology (ACC) deverão publicar diretrizes atualizadas para a HTN em breve (17).

As diretrizes de colesterol da AHA/ACC de 2013 afastaram-se significativamente do paradigma do tratamento de um valor de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) alvo e, em vez disso, mudaram o tratamento para a distinção entre DCV primária e secundária e o risco geral de desenvolver DCV. Especificamente, quatro grupos separados foram definidos com base na presença ou ausência de DCV, níveis de LDL-C ≥ 190 mg/dL, DM e risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), conforme determinado por equações de risco agrupadas, que são a base para a calculadora de risco da DCVAS da AHA/ACC (**Figura 1**). Naqueles que não cumpram esses critérios, outros fatores de risco, incluindo hiperlipidemias genéticas, história familiar, proteína C-reativa (PCR) de elevada sensibilidade, pontuação do cálcio da artéria coronária, índice braquial-tornozelo <0,9 e risco de vida elevado para DCVAS, podem ser usados para refinar as decisões de tratamento (18,19).

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

DAC	= doença arterial coronariana
DCV	= doença cardiovascular
DM	= diabetes melito
HgA1c	= hemoglobina A1c
HTN	= hipertensão
IM	= infarto do miocárdio
LDL-C	= colesterol lipoproteína de baixa densidade
PAS	= pressão arterial sistólica
PCR	= proteína C-reativa
PCSK9	= pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9



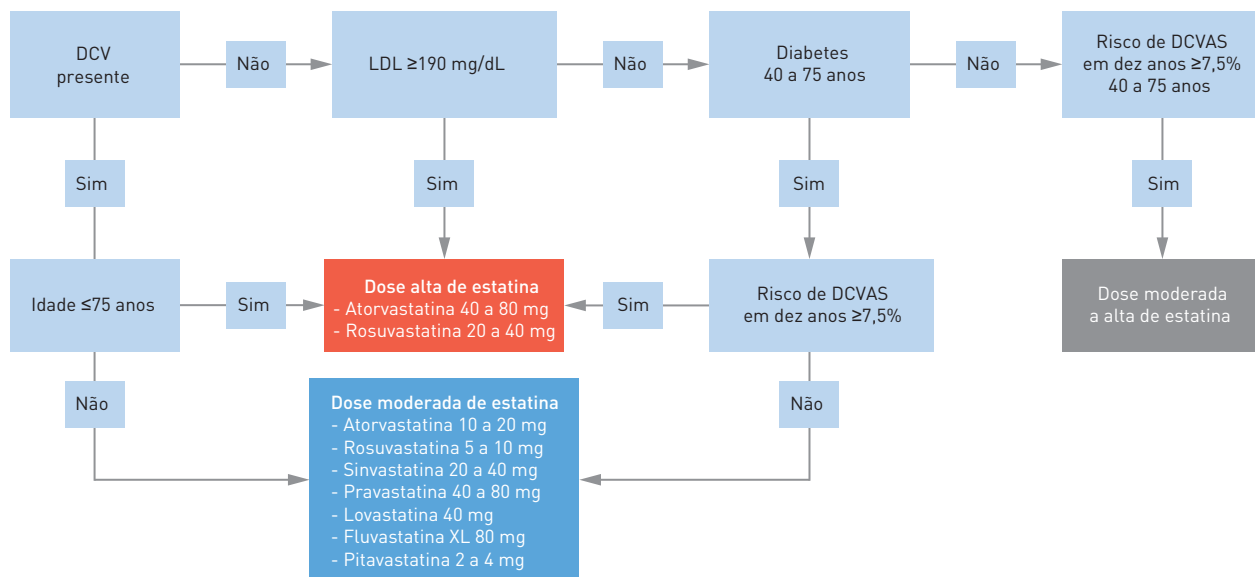
Cada vez mais ensaios clínicos e diretrizes estão utilizando o risco de DCV para orientar as estratégias de tratamento (20,21). A AHA/ACC recomenda o uso da calculadora de risco para DCVAS de coorte agrupada. A avaliação do risco é desafiadora devido às limitações dos dados contemporâneos, incluindo um atraso na aquisição de dados de eventos clínicos em tempo real e correlações inexplicadas resultantes de fatores de confusão desconhecidos ou interações com variáveis não medidas. A preocupação mais significativa em relação a essa calculadora é a superestimação do risco que foi atribuído ao uso de dados mais antigos do Nacional Heart, Lung and Blood Institute. Os dados mais antigos podem não refletir as mudanças demográficas atuais, os avanços nas terapias modificadoras da doença ou as mudanças de estilo de vida da população que incluem tendências no tabagismo e hábitos alimentares (19,21-23). Um estudo de validação que utilizou uma coorte multiétnica identificada em 2008 e com acompanhamento até 2013 superestimou o risco de DCVAS em cinco anos em todos os grupos de risco (24). Outro estudo que incluiu indivíduos de 2008 a 2009 descobriu que o

risco de DVCAS foi superestimado em 167% na coorte total (25). Um estudo separado de Muntner et al. (26) comparou as taxas observadas e estimadas de DCV usando o risco para DCVAS em indivíduos incluídos entre 2003 e 2007. Embora este estudo também tenha demonstrado uma superestimação do risco na coorte global, o tamanho da superestimação diminuiu quando os pacientes de alto risco foram excluídos ou quando aos dados de resultados foram incluídos os dados do Medicare (26).

DIABETES

O pré-DM é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de DM e DCV (27,28). No entanto, existem dados limitados para apoiar o tratamento farmacológico anti-hiperglicêmico em pacientes pré-diabéticos. O *Diabetes Prevention Program* estuda indivíduos pré-diabéticos randomizados entre 1996 e 1999 para modificações intensivas no estilo de vida, metformina ou placebo (29). O grupo de modificação do esti-

FIGURA 1 Recomendações para a Terapia com Estatinas da ACC/AHA 2013



Esta figura mostra um fluxograma do algoritmo recomendado pela ACC/AHA para o início das estatinas. A primeira variável clínica que afeta o início da terapia com estatinas é a presença de DCV. Na ausência de DCV, o colesterol LDL, o diabetes e o risco de DCVAS constituem os critérios para o início das estatinas para a prevenção primária da DCV. Adaptado com a permissão de Stone et al. (18). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DCV = doença cardiovascular; DCVAS = doença cardiovascular aterosclerótica; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

lo de vida apresentou a maior redução na incidência de DM em comparação quer com a metformina quer com o placebo. Embora a metformina também tenha sido superior ao placebo nesse desfecho primário, o tamanho do efeito foi menor no subconjunto de pacientes com menor índice de massa corporal e os efeitos colaterais gastrointestinais foram significativamente maiores (29). Curiosamente, quando o teste foi estendido para incluir dados de acompanhamento de dez anos, com suporte intensivo do estilo de vida oferecido a todos os participantes do ensaio clínico, não houve diferença nas taxas de incidência de DM durante o período de acompanhamento (30). Isso sugere que, em pacientes expostos à modificação intensiva do estilo de vida, a metformina pode não ter um benefício sustentado na redução da progressão para DM. O ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*) estudou indivíduos com DCV de alto risco randomizados (dos quais 59% tinham DCV prévia) com deficiente tolerância à glicose, glicemia de jejum alterada ou DM tipo 2 recentemente diagnosticado para glargina versus cuidado-padrão com o regime anti-hiperglicêmico. O interessante é que, embora esse estudo não tenha testado um regime de controle de glicose mais intenso versus menos intenso, os pacientes com pré-DM randomizados para glargina apresen-

taram menores taxas de incidência de DM em três meses ($p < 0,05$), mas com um custo de taxas aumentadas de hipoglicemia grave. No entanto, mesmo com progressão tardia para DM, não houve diferença nos eventos cardiovasculares entre os dois grupos de tratamento após uma mediana de acompanhamento de 6,2 anos (31). Da mesma forma, duas meta-análises que avaliam o efeito de secretagogos de insulina (sulfonilureias), metformina, inibidores de dipeptidil-peptidase (DPP)-4 e análogos de peptídeo-1 glucagon-like sobre a incidência de DM concluíram que não havia dados suficientes para apoiar a iniciação destes agentes farmacológicos em indivíduos pré-diabéticos (32,33). O pré-DM está associado à hiperlipidemia e à obesidade, e a evidência atual apoia o aconselhamento desses indivíduos com base no seu risco geral e na modificação dos fatores de risco concomitantes (28).

O CURSO PRECOCE DA DOENÇA VERSUS O TARDEO AFETA O ALVO HGA1c EM PACIENTES DIABÉTICOS? O estudo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) foi um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo que randomizou indivíduos com DM tipo 2 para saxagliptina versus placebo, além do

cuidado usual (34). Este estudo incluiu indivíduos com DCV conhecida (79%) e aqueles com risco de desenvolver DCV (21%), definidos como idade de pelo menos 55 anos com HTN, hiperlipidemia ou tabagismo ativo. O desfecho primário foi um risco composto de morte por DVC, IM ou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em dois anos. Em uma análise de risco ajustada que foi estratificada pela HgA1c basal, indivíduos com HgA1c <7% tiveram o menor risco de desenvolver o desfecho primário em dois anos. Esses resultados sugerem uma associação entre níveis de HgA1c e eventos macrovasculares.

Dois estudos que incluíram pacientes diabéticos recém-diagnosticados e avaliaram o controle glicêmico na DCV foram o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e o DCC/EDIC (*Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial*) (35,36). Como os pacientes tinham diagnóstico recente, havia uma maior probabilidade de que esses indivíduos não tivessem complicações de órgão-alvo na randomização. Os resultados destes ensaios clínicos sugerem um benefício para o controle precoce da glicose e que o risco de DCV se acumula ao longo do tempo.

Como resultado de intervenções precoces, o tempo de manutenção da saúde sem DCV pode ser prolongado, e pode ser necessário um acompanhamento clínico mais longo para avaliar o efeito dessas intervenções. O UKPDS foi um estudo prospectivo que randomizou indivíduos recém-diagnosticados com DM tipo 2 para controle glicêmico intensivo (glicemia de jejum de 106 mg/dL) ou convencional (glicemia de jejum de 270 mg/dL) (35). O desfecho primário no ensaio clínico foi um desfecho composto que incluiu a morte e a evidência de doença de órgão-alvo (35). A média de idade da população estudada foi de 53 anos, com HgA1c média de 7%. Na linha de base, 36% dos pacientes apresentavam retinopatia e 2% tinham proteinúria. Ambas as características foram utilizadas para identificar pacientes com envolvimento microvascular em um ensaio clínico com um acompanhamento médio de dez anos. O HgA1c médio alcançado foi de 7% no grupo intensivo e 7,9% no grupo não intensivo. A redução de risco estatisticamente significativa de 12% no desfecho de complicações relacionada ao DM foi acompanhada por uma redução de 25% nas complicações microvasculares renais e retinianas. Houve uma tendência para a redução do IM ($p = 0,052$) (35), que se tornou significativa ($p = 0,02$) dez anos após o encerramento do ensaio clínico original. É importante referir, nesta fase, que as diferenças no controle glicêmico já não estavam presentes (HgA1c foi de 8% em ambos os grupos) (15).

O tempo para o evento é outro fator importante a ser considerado. Tal como no ensaio clínico UKPDS, o ensaio clínico DCC/EDIC não encontrou diferenças nos resultados de DCV antes da conclusão do ensaio clínico. A análise no final do ensaio clínico original, que incluiu 6,5 anos de tratamento, mostrou uma diminuição não significativa nos resultados de DCV incluindo IM, AVC ou morte (36). Este ensaio clínico randomizou pacientes com DM do tipo 1 entre 1983 e 1993. Após o estudo ser encerrado, a coorte de pacientes sobreviventes (97% do origi-

nal) foi incluída em um estudo epidemiológico para avaliar os efeitos a longo prazo do controle glicêmico. A HgA1c média foi de 7% no grupo intensivo e 9% no grupo-controle padronizado durante o estudo de tratamento ativo. Durante o subsequente estudo de acompanhamento, que teve um tempo médio de acompanhamento de 17 anos, a HgA1c para ambos os grupos foi de 8%. Houve uma redução de 57% no desfecho composto de DCV em comparação com o braço-padrão ($p = 0,02$) (15,36). Uma vez que este ensaio clínico incluiu apenas indivíduos com DM de tipo 1, a média de idades basal foi de 27 anos, com apenas 5% com microalbuminúria e nenhum indivíduo com HTN ou hiperlipidemia. A idade mais jovem dessa população de pacientes e o provável diminuto tempo de exposição à hiperglicemia sugere que a saúde basal da sua vasculatura era provavelmente melhor do que aquela do UKPDS.

Os ensaios clínicos UKPDS e DCC/EDIC sugerem que a resposta desajustada à hiperglicemia é dose-dependente e que o benefício do controle glicêmico intensivo pode persistir após o tratamento. Isso foi denominado efeito-legado (37). Da mesma forma, assim como os benefícios do tratamento se acumulam ao longo do tempo, é também necessário tempo para que a resposta vascular desajustada à hiperglicemia se torne irreversível e tenha significância na DCV.

Ao contrário dos dois ensaios clínicos acima mencionados, que incluíram pacientes diabéticos recém-diagnosticados, os incluídos nos ensaios clínicos ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*), VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) e ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) tiveram um perfil de risco mais elevado. Os critérios de inclusão destes ensaios clínicos, resultados e características basais são mostrados na **Tabela 1**.

No ADVANCE, embora tenha havido uma diferença estatisticamente significativa no resultado composto primário que combinou quer eventos macrovasculares quer microvasculares (*hazard ratio* [HR]: 0,9; $p = 0,013$), isso foi impulsionado por menos eventos microvasculares e particularmente por uma redução da nefropatia diabética (38). Embora não houvesse diferenças nos resultados secundários, houve um aumento esperado na hipoglicemia grave (HR: 1,86; $p < 0,001$) (38).

No VADT, não houve diferença significativa no resultado primário entre os grupos de tratamento. As análises secundárias, que estratificaram os indivíduos incluídos pela duração da DM, constataram que havia no braço intensivo um benefício de mortalidade em indivíduos com DM de duração <12 anos e aumento do risco de mortalidade em indivíduos com duração de DM >18 anos (16,38,39). Da mesma forma, a análise estratificada pelo escore de cálcio da artéria coronária mostrou que pacientes com escores <100 apresentaram diminuição dos eventos por DCV (39). É de notar que a hipoglicemia grave, que foi observada em 20% do grupo intensivo em comparação com apenas 8% no grupo convencional, foi associada a um aumento de quatro vezes na mortalidade por DCV. Um estudo posterior acompanhou os indivíduos incluídos no estudo que sobreviveram à parte ativa do estudo VADT por um período mé-

TABELA 1 Resumo dos Ensaios Clínicos de Diabetes de Alto Risco

	ADVANCE (38)	VADT (39,40)	ACCORD (39,41)
N	11.140	1.791	10.251
Características basais			
Idade, média/anos	66	60	62
DCV anterior, %	32,2	40,0	33,7
Duração DM, média/anos	8,0	11,5	10,0
HbA1c			
Intensiva	6,5	6,9	6,7
Convencional	7,3	8,4	7,5
Tempo de Acompanhamento, mediana/anos	5,0	5,6	3,5
Concepção do Estudo			
Critérios de inclusão	DM tipo 2 não insulino-dependente Idade ≥55 anos com um fator de risco para DCV	HbA1c >7,5% com insulina ou terapias orais otimizadas Idade >41 anos	HgA1c 7,5% a 9% Idade 40 a 79 anos com DCV Idade 55 a 79 anos sem DCV mas com aterosclerose, albuminúria, HVE, ou ≥2 fatores de risco para DCV
Grupos de tratamento	HbA1c ≤6,5% versus tratamento-padrão	HbA1c <6,0% versus HbA1c <9,0%	HbA1c <6,0% versus HbA1c <7,0% a 7,9%
Resultado primário	Composto (IM, AVC, morte por DCV, retinopatia, nefropatia)	Composto (morte por DCV, IM, AVC, ICC DAC inoperável, amputação, ICP, intervenção vascular)	Composto (IM, AVC, morte por DCV)
Componente PA	Sim	Não	Sim
ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; DAC = doença arterial coronariana; DM = diabetes melito; DVC = doença cardiovascular; HgA1c = hemoglobina A1c; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; PA = pressão arterial; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial.			

dio de 9,7 anos. Neste estudo de acompanhamento, uma redução estatisticamente significativa do risco no resultado primário (0,83; $p = 0,04$) foi eventualmente alcançada. Curiosamente, não houve alteração na mortalidade por DCV ou por todas as causas. De forma semelhante aos outros estudos, a HgA1c nos dois grupos diminuiu para 7,8% e 8,3% (40).

O ACCORD mostrou um aumento relativo de 22% na mortalidade (1% de aumento absoluto) ao longo do período de tratamento de 3,5 anos em indivíduos diabéticos que foram tratados para um alvo HgA1c <6%. Curiosamente, três anos após a randomização, houve um decréscimo no resultado primário que foi acompanhado por uma redução significativa nos IM não fatais. Na análise do subgrupo, os pacientes sem DCV prévia tiveram um resultado primário significativamente menor (constituído por IM, AVC e morte por DCV) se o seu alvo de glicemia fosse <6,0 mg/dL versus 7 a 7,9 mg/dL (41). Isso novamente sugere que, em um subgrupo de pacientes que podem não ter DAC aparente, pode-se obter um benefício do controle mais agressivo da glicose (41). Uma consideração ao interpretar esses dados é que o alvo HgA1c ocorreu dentro de quatro meses após a randomização. Isso contrasta com o VADT, onde o objetivo HgA1c foi alcançado ao longo de dois anos (39).

RISCOS DO CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO. O ACCORD foi o único teste a demonstrar um risco au-

mentado de mortalidade. Caso contrário, a hipoglicemia é um efeito adverso consistente do controle intensivo da glicose. O ensaio clínico VADT mostrou um aumento nos eventos por DCV com a hipoglicemia grave. O mecanismo postulado para isso é o aumento da ativação adrenérgica e um aumento associado da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (PAS) e débito cardíaco, o que pode exacerbar a isquemia de vasos em risco (15). Isso é evidenciado pela falta de associação entre os eventos por DCV e a hipoglicemia na população de menor risco incluída no estudo UKPDS (15).

A doença microvascular é provavelmente um precursor da doença macrovascular e, embora possa ser excessivamente simplista sugerir isso, a prevenção precoce da hiperglicemia ou mesmo a estratificação do risco de pacientes por imagem retiniana e proteinúria pode ser necessária para determinar o alvo glicêmico adequado. Além disso, visto que as complicações vasculares provavelmente ocorrem num espectro dependente do tempo que começa na microvasculatura e termina com complicações macrovasculares, o benefício do controle glicêmico pode não ser evidente por vários anos. Isso deve ser considerado em indivíduos que podem ter tido DM por mais tempo e em indivíduos mais velhos, nos quais o risco de hipoglicemia, bem como complicações macrovasculares, podem superar o benefício incremental que se acumula ao longo do tempo com um controle glicêmico mais restrito.

COLESTEROL-LDL

A aterosclerose começa com a deposição de lipídios na parede vascular e é mediada por distúrbios na homeostase do colesterol (42). Anteriormente às diretrizes atuais da AHA/ACC de 2013, os tratamentos concentravam-se no colesterol-alvo para determinar o início de estatinas e outras terapias modificadoras de lipídios não estatinas (43). As novas diretrizes levaram a uma mudança de paradigma que usava o risco de DCV, em vez dos níveis de LDL-C, como um guia para o tratamento. Parte disso foi inspirada na evidência de que o processo aterosclerótico começou na infância e possivelmente até antes, com fatores genéticos que influenciam o desenvolvimento de DAC. Por exemplo, um estudo que usou ultrassom intracoronariano em corações de doadores constatou a presença de placa em 17% dos corações entre as idades de 13 e 19 anos e em 60% dos corações entre as idades de 30 e 39 anos (2). Esta mudança nas diretrizes ampliou de forma significativa a indicação para as estatinas, com um estudo estimando um aumento de 43 milhões de indivíduos (37,5% da população adulta dos EUA) para 56 milhões (48,6%). A maioria desses indivíduos recém-elegíveis cumpriu de modo apropriado os critérios de prevenção primária (10 milhões) (44,45).

QUANDO A TERAPIA COM ESTATINAS DEVE SER INICIADA? O estudo *Cardiovascular Risk in Young Finns* acompanhou indivíduos de 3 a 18 anos por 27 anos e descobriu que a inatividade física e a ingestão reduzida de fruta correlacionavam-se com a espessura da íntima-média carotídea. Além disso, a correção desses fatores de risco durante a infância atenuou o risco de progressão na idade adulta (2). O *Bogalusa Heart Study* também acompanhou indivíduos desde a infância até a idade adulta (46,47). Os dados de autópsia em participantes do estudo que morreram por óbitos não DCV constataram uma prevalência crescente de estrias coronárias de gordura com a idade (50% dos pacientes de 2 a 15 anos e 85% dos pacientes com idade entre 21 e 39 anos). O índice de massa corporal, PAS, colesterol total e LDL-C pré-óbito foram correlacionados com a presença de estrias coronárias de gordura (46). Um ensaio clínico de acompanhamento realizado entre 2000 e 2001 com base nos participantes não falecidos (média de idade de 31,9 anos) incluiu a espessura da íntima-média carotídea por ultrassom e descobriu que as medidas mais elevadas na infância de colesterol de lipoproteínas de não alta densidade, LDL-C e apoB estavam associadas com o aumento da espessura íntima-média carotídea (47). O estudo *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study)*, por outro lado, sugeriu um papel para uma terapia mais agressiva de redução de lipídios. Este foi um estudo longitudinal que acompanhou pacientes com idades entre 18 e 30 anos por 15 ou 20 anos até uma avaliação do cálcio na artéria coronária após a idade de 35 anos. Curiosamente, os escores de cálcio da artéria coronária >0 foram associados com LDL-C >100 mg/dL antes da idade de 35 anos, mesmo após o ajuste do risco (48). Esses estudos sugerem que mudanças de estilo de vida de-

vem ser implementadas na infância e até o início da idade adulta. No entanto, terapias que reduzem o colesterol podem ser consideradas se os níveis de LDL-C permanecerem elevados após a instituição dessas intervenções.

Embora tenha havido testes farmacológicos em relação à prevenção primária na população, a maioria deles concentrou-se em populações de alto risco. Dois ensaios clínicos que incluíram populações de baixo risco foram os ensaios clínicos MEGA (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*) e JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). O MEGA comparou a incidência de DAC em indivíduos de 40 a 70 anos com colesterol total entre 220 e 270 mg/dL que foram tratados apenas com dieta versus dieta mais pravastatina. A incidência de DAC foi significativamente menor no grupo de tratamento com estatina (49). O estudo JUPITER incluiu homens com idades ≥50 anos e mulheres com idades ≥60 anos com um LDL-C <130 mg/dL e uma PCR de alta sensibilidade ≥2,0 mg/dL, dos quais 50% tinham um escore de Framingham ≤10% (50). Esses indivíduos foram randomizados para rosuvastatina versus placebo, sendo o desfecho primário composto de IM, AVC, revascularização arterial, internamento por angina instável ou morte por DCV. Semelhante ao MEGA, o JUPITER mostrou uma redução no desfecho primário no grupo de tratamento com estatina.

Mais recentemente, HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*) foi um ensaio clínico fatorial 2 × 2 que avaliou o tratamento com combinação de candesartan mais hidroclorotiazida e 10 mg de rosuvastatina em comparação com placebo em indivíduos com risco de DCV intermediário. Os critérios de inclusão para este ensaio clínico foram homens com idade ≥55 anos e mulheres ≥65 anos com pelo menos um dos seguintes fatores de risco para DCV: relação cintura-quadril elevada, colesterol lipoproteína de baixa densidade, uso atual ou recente de tabaco, dislipidemia e história familiar de DAC prematura; mulheres ≥60 anos com dois dos fatores de risco cardiovascular acima mencionados também foram incluídas. Foram incluídos pacientes pré-diabéticos (51,52). É de referir que o protocolo do ensaio clínico apenas excluiu a DCV “documentada como clinicamente manifesta” e não exigiu confirmação invasiva ou não invasiva. Para avaliar a tolerabilidade ao tratamento e evitar problemas de desistência e de adesão, houve uma fase de avaliação de quatro semanas para os medicamentos, e apenas aqueles sem efeitos colaterais significativos foram submetidos à randomização. Os resultados primários eram compostos e incluíram morte por DCV, IM não fatal ou AVC não fatal, e o desfecho composto anterior com adição de parada cardiovascular revertida, insuficiência cardíaca ou revascularização. Os resultados secundários incluíram DM, função cognitiva e disfunção erétil. Os resultados de segurança incluíram câncer, miopatia, rabdomiólise e hospitalização (52).

Esse estudo randomizou indivíduos entre 2007 e 2010. O acompanhamento médio foi de 5,6 anos. Na linha de base, a média de idade dos participantes do estudo foi de 65,7 anos e 5,8% apresentaram DM sem

complicações. A adesão à medicação no final do ensaio clínico foi de ~75%. A incidência do resultado primário foi reduzida no grupo de tratamento em comparação com o grupo com placebo (**Tabela 2**). As análises secundárias, que incluíram os componentes individuais do desfecho primário, revelaram o AVC como principal contribuinte para a extensão do efeito do tratamento com rosuvastatina. Também não houve alteração no efeito do tratamento na análise de subgrupos estratificada por dados demográficos, PAS, LDL-C e PCR (52).

De modo notável, a incidência de DM *de novo* foi a mesma em ambos os grupos. Quanto aos resultados de segurança, embora a incidência de mialgias e fraqueza muscular tenha aumentado no grupo de tratamento (5,8% versus 4,7%; $p < 0,005$), não houve diferença na elevação das enzimas hepáticas ou na descontinuação permanente do medicamento do estudo por causa de queixas musculares incluindo rabdomiólise ou miopatia (52).

Por último, o ECAD (*Eliminate Coronary Artery Disease*) é um ensaio clínico em andamento destinado a determinar se o tratamento com atorvastatina reduz os eventos por DCV em uma população de menor risco do que a previamente avaliada. A população do estudo inclui homens com idades entre 35 e 50 anos e mulheres com idades entre 45 e 59 anos que não têm história de DCV, LDL-C ≥ 70 mg/dL e pelo menos um dos seguintes fatores de risco: tabagismo atual, HTN, obesidade troncal, história familiar de IM prematuro (antes dos 60 anos) ou ligação étnica com o Sul da Ásia (53).

Como as estatinas são consideradas para populações de menor risco, o perfil de efeitos adversos deve ser considerado. Deve ser entendido que a relação risco-benefício favorecendo as estatinas diminui à medida que a população em estudo se move para um grupo de menor risco e à medida que a intensidade da estatina aumenta (54). A CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) concluiu que, embora possa haver um leve aumento nos AVC hemorrágicos, a miopatia e o DM são os únicos efeitos adversos significativos que podem ser atribuídos de forma confiável ao uso de estatinas. Além disso, a elevação das transaminases, definida como ≥ 3 o limite normal, isoladamente não é específica para lesão hepatocelular significativa. Como resultado, a vigilância de rotina das transaminases não é recomendada devido à interrupção inadequada das estatinas (55,56). Da mesma forma, uma revisão recente dos ensaios clínicos para estatinas não mostrou associação entre estatinas e medidas objetivas de declínio cognitivo (57).

ATÉ ONDE OS NÍVEIS DE LDL-C PODEM SER DIMINUÍDOS? Outra controvérsia nas diretrizes de colesterol da ACC/AHA de 2013 é a remoção de objetivos específicos de LDL-C como alvos da terapia (43). Não há evidência definitiva de que exista um limite inferior verdadeiro para os níveis de LDL-C. Dois ensaios clínicos que avaliam a adição de não estatinas à terapia com estatina, IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) e FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*), descobriram que as diminuições incrementais no LDL-C foram asso-

TABELA 2 Redução do Colesterol em Pessoas de Risco Intermediário sem Doença Cardiovascular (HOPE-3): Resultados Primários e Secundários

	Grupo da Rosuvastatina (n = 6.361)	Grupo do Placebo (n = 6.344)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de p
Resultados coprimários				
Resultados coprimários principais*	235 (3,7)	304 (4,8)	0,76 (0,64-0,91)	0,002
Resultados coprimários acessórios†	277 (4,4)	363 (5,7)	0,75 (0,64-0,88)	<0,001
Resultados secundários‡	306 (4,8)	393 (6,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

Os valores são n (%), a menos que seja indicado de outra forma. *Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. †Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca revertida, insuficiência cardíaca ou revascularização. ‡Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca revertida, insuficiência cardíaca, revascularização ou angina com evidência de isquemia. Dados de Yusuf et al. (52).
 HOPE-3 = Heart Outcomes Prevention Evaluation-3; IC = intervalo de confiança.

ciadas a menos eventos cardiovasculares e nenhum aumento nos eventos adversos graves. No IMPROVE-IT, os pacientes foram randomizados após um evento de síndrome coronariana aguda para sinvastatina com ou sem ezetimibe e o FOURIER randomizou pacientes com risco elevado de DCV (com 81% tendo IM anterior) para atorvastatina com ou sem evolocumabe (58,59). Embora ambos os ensaios clínicos tenham abordado as coortes secundárias de prevenção de DCV, esses resultados sugerem um potencial papel para a investigação de não estatinas na prevenção primária de DCV em pacientes de alto risco. O acompanhamento a mais longo prazo dos ensaios clínicos de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), como o FOURIER OLE, fornecerá mais informações sobre a segurança de níveis muito baixos de LDL-C (60,61). Do ponto de vista biológico, os níveis neonatais de LDL-C no nascimento variam de 21 a 39 mg/dL e foram postulados como um limite inferior fisiológico (22,62,63). Os resultados dos ensaios clínicos PCSK9, que não encontraram diferença nos eventos adversos, incluindo eventos neurocognitivos, AVC hemorrágicos ou incidência de DM *de novo* entre pacientes com LDL-C < 25 e ≥ 25 mg/dL, sugerem que não existe um limite inferior clinicamente significativo de LDL-C (64-67). A principal ressalva para a extrapolação desses dados é o acompanhamento limitado e as diferenças nas populações de pacientes. Em particular, como mencionado antes, a maioria dos pacientes incluídos nos testes de inibidores de PCSK9 eram pacientes de prevenção secundária, mais velhos, e que provavelmente tinham reduzido o tempo de exposição a baixos níveis de LDL-C em comparação com uma coorte de prevenção primária.

Uma meta-análise realizada pela CTT Collaboration relatou uma redução de risco relativo de 1% por cada 1,8 mg/dL de LDL-C reduzido para um limiar inferior de 50 mg/dL em indivíduos com colesterol basal de

≥ 78 mg/dL (20,22,64,68). Os esforços para diminuir o LDL-C são impulsionados pelo conceito de risco residual, mesmo após uma modificação de fator de risco ótima. Parte disso pode se dever a algum epifenômeno não reconhecido ou que é necessário considerar a exposição ao longo da vida ao LDL-C. Essa perspectiva foi introduzida em estudos de Mendelian que examinam pessoas com perda de função de PCSK9 que têm um risco de vida desproporcionalmente menor para DAC em comparação com aqueles incluídos em ensaios clínicos. Uma meta-análise desses estudos mostrou que a exposição ao longo da vida a níveis mais baixos de LDL-C conferiu uma redução de risco três vezes maior do que o tratamento com estatinas iniciado mais tarde na vida (69). As diretrizes atuais recomendam uma diminuição da dose de estatina após duas leituras consecutivas de LDL-C < 40 mg/dL (18). No entanto, os dados dos ensaios clínicos de inibidores de PCSK9 não apresentaram preocupações de segurança em níveis de LDL-C < 25 mg/dL (60,64-67).

HIPERTENSÃO

Embora existam provas indiscutíveis de que o controle da pressão arterial está associado a uma redução nos eventos por DCV, os alvos de pressão arterial, limiares para o início do tratamento farmacológico e como diferentes fatores de comorbidades no manejo da pressão arterial de um indivíduo são controversos (70).

QUANDO O TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO DEVE SER INICIADO?

Com as mais recentes recomendações do Eighth Joint National Committee, o tratamento para HTN é iniciado com uma PAS > 140 mmHg. No entanto, com base em dados observacionais, o risco de DCV começa em valores mais baixos. Uma meta-análise de estudos observacionais prospectivos encontrou uma correlação direta entre as mortes por DCV e PAS até um limiar de 115 mmHg (71). Cerca de 39% dos homens e 23% das mulheres apresentam uma PAS entre 130 e 139 mmHg e apresentam risco mais elevado de desenvolver HTN. Uma análise usando os indivíduos da coorte do Framingham estratificou-os pela sua pressão arterial inicial nos seguintes grupos: ótimo (< 120 mmHg), normal (120 a 129 mmHg) e alto-normal (130 a 139 mmHg). O risco de DCV, ajustado para o estado do diabetes, colesterol, idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo, foi maior nos pacientes com pressões sanguíneas elevadas-normais *versus* ótimas (72). Com base nesses dados, dois ensaios clínicos randomizados, PHARAO (*Prevention of Hypertension With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Patients With High-Normal Blood Pressure*) e TROPHY (*TRial Of Preventing Hypertension*), tentaram responder se a intervenção farmacológica deve ser iniciada com uma PAS > 130 mmHg (73,74). Ambos os ensaios clínicos mostraram que o início de agentes farmacológicos retardou o início da HTN. No entanto, como estes ensaios clínicos não foram sustentados para avaliar diferenças nas taxas de eventos por DCV, nenhuma redução nos eventos de DCV foi encontrada (74,75). Além disso, em-

bora o tratamento não tenha sido associado a aumento de eventos adversos, o ramipril foi associado a mais tosse (4,8% *versus* 0,4%) (74,75). Assim, até o momento existe uma quantidade insuficiente de dados para suportar o tratamento da pré-HTN.

No teste HOPE-3, o braço da HTN recebeu um medicamento combinado de dose fixa de candesartan e hidroclorotiazida (76). A concepção deste ensaio clínico foi inovadora pois, ao invés de categorizar os indivíduos pelos seus fatores de risco, avaliou a efetividade dos tratamentos modificadores de fatores de risco em indivíduos com risco aumentado de desenvolver DCV. Deste modo, não foram utilizados critérios de inclusão rígidos baseados em definições de hiperlipidemia e HTN. Além disso, os indivíduos com um diagnóstico basal de HTN podiam ser incluídos desde que não tenham sido previamente submetidos a uma tiazida, inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador dos receptores da angiotensina.

No final do estudo, a diminuição média da pressão arterial foi de 10 mmHg no grupo de tratamento *versus* 4 mmHg no grupo-controle ($p < 0,05$). Não houve diferença nos desfechos primário ou secundário. De modo importante, uma análise de subgrupo que estratificou a pressão arterial basal em tercias (≤ 131 mmHg, 132 a 143 mmHg e > 143 mmHg) constatou um benefício no desfecho primário no grupo > 143 mmHg. É relevante dizer que houve uma separação das curvas Kaplan-Meier para AVC, IM e revascularização com o tempo, o que sugere que essas diferenças podem se tornar significativas com maior acompanhamento (76). Embora não houvesse diferenças nos resultados de segurança, houve uma incidência aumentada de hipotensão, tonturas e vertigens sintomáticas no grupo de tratamento. Este ensaio clínico tem importantes implicações clínicas, pois suporta as diretrizes atuais de que indivíduos sem HTN que estão em risco intermediário de DCV não devem ser tratados farmacologicamente (76). No entanto, devido ao aumento do risco relativo de eventos por DCV com base em estudos epidemiológicos, é razoável incentivar mudanças no estilo de vida que incluam exercícios, restrição de sódio e aconselhamento nutricional.

QUAL O NÍVEL MAIS BAIXO AO QUAL PODEMOS DESCER?

Existe um debate significativo sobre qual deve ser o objetivo do tratamento da PAS. Grande parte disso decorre do fenômeno da curva J nos resultados de DCV, excluindo o AVC, descrito em dados observacionais e ensaios clínicos controlados randomizados que avaliam as terapias para HTN (77-80). Os mecanismos para essa relação incluem a presença de placas ateroscleróticas e diminuição das pressões de perfusão distalmente. Esses dados provêm principalmente de indivíduos com HTN, DM ou DCV preexistente (81,82). Assim, a presença deste fenômeno numa coorte de prevenção primária é menos clara. Antes do SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), poucos ensaios clínicos incluíram um número significativo de indivíduos sem história prévia de DCV.

Um dos primeiros ensaios clínicos que foi projetado para avaliar o fenômeno da curva J foi o HOT (*Hyperten-*

sion Optimal Treatment), que randomizou indivíduos com HTN em grupos de tratamento de pressão arterial diastólica ≤ 90 , ≤ 85 ou ≤ 80 mmHg (83). A média de idade dos pacientes neste ensaio clínico foi de 61 anos e 1,5% apresentavam DCV preexistente. Este ensaio clínico não encontrou aumento nos eventos de DCV no grupo de pressão arterial diastólica inferior; mas também não encontrou diferença na redução do risco de DCV (83).

VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) foi um estudo controlado randomizado que incluiu indivíduos com idades ≥ 50 anos com alto risco de DCV (determinado por diabetes melito, tabagismo atual, colesterol total, hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria ou creatinina sérica elevados) ou com doença arterial coronariana ou periférica. Os braços de tratamento no ensaio clínico foram valsartan e amlodipina com uma PAS-alvo < 140 mmHg. A média de idade dos participantes foi de 67 anos e 46% deles apresentavam DAC preexistente (84). Uma análise *post hoc* que estratificou por DAC basal não apresentou curva J. Contudo, embora não tenha sido constatado aumento do risco de DCV, também não houve benefício adicional na obtenção de uma PAS < 130 mmHg (85).

No estudo ACCORD, os participantes com DM tipo 2 foram distribuídos aleatoriamente para terapia intensiva (pressão arterial-alvo < 120 mmHg) versus terapia-padrão (pressão arterial-alvo < 140 mmHg). O resultado composto primário foi o IM não fatal, AVC não fatal ou morte por DCV. Em um ano, a PAS média em cada grupo foi de 119,3 e 133,5 mmHg, respectivamente. No entanto, não houve diferença no resultado primário entre os grupos (86). Os autores comentaram que a taxa de eventos no grupo-padrão foi quase 50% menor do que a taxa esperada, sugerindo que o estudo estava pouco capacitado. Além disso, as curvas divergentes de Kaplan-Meier sugerem que os resultados poderiam se tornar significativos se houvesse mais indivíduos ou se o estudo tivesse continuado por um período mais longo (87).

O SPRINT foi um estudo controlado randomizado que também comparou uma estratégia intensiva de tratamento da pressão arterial (PAS < 120 mmHg) a uma estratégia-padrão de tratamento da pressão arterial (PAS < 140 mmHg). Os critérios de inclusão para o ensaio clínico foram a idade ≥ 50 anos, uma PAS entre 130 e 180 mmHg, e categorizados como tendo um risco de DCV aumentado, definido como: DCV clínica ou subclínica (Tabela 3), doença renal crônica com taxa estimada de filtração glomerular (TFG) de 20 a 60 mL/m/1,73 m², um risco para DCV em dez anos $\geq 15\%$ ou idade ≥ 75 anos. É importante notar que indivíduos com AVC anterior ou DM foram excluídos (87).

O resultado primário foi um resultado composto de IM, síndrome coronariana aguda, AVC, insuficiência cardíaca descompensada aguda ou morte por DCV. Os resultados secundários incluíram os componentes individuais do resultado composto, bem como a morte por qualquer causa e o composto do resultado primário com a morte por qualquer causa. Os resultados de segurança incluíram o agravamento da função renal (87).

Os participantes do estudo foram randomizados entre 2010 e 2013. A mediana de acompanhamento foi de

TABELA 3 Definições de Doença Cardiovascular Clínica e Subclínica (Excluindo AVC) no SPRINT

Doença cardiovascular clínica
Infarto do miocárdio prévio, revascularização coronariana ou intervenção carotídea
Intervenção prévia de artéria periférica
Síndrome coronariana aguda, prova de esforço positiva ou estudo de imagem cardíaca positivo
Estenose $\geq 50\%$ de artéria coronária, carotídea ou periférica
Aneurisma aórtico abdominal ≥ 5 cm com ou sem reparação
Doença cardiovascular subclínica nos últimos dois anos
Escore de cálcio da artéria coronária ≥ 400 unidades de Agatston
Índice tornozelo-braquial $\leq 0,90$
Hipertrofia ventricular esquerda identificada por eletrocardiograma, ecocardiograma ou outra imagem cardíaca
Dados de Wright et al. (87).
SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

3,26 anos antes de o final do estudo ter sido antecipado devido ao benefício no resultado primário encontrado no grupo de tratamento intensivo. A média de idade no ensaio clínico foi de 68 anos; 17% dos participantes do estudo apresentaram DCV clínica, que incluiu a doença arterial periférica; 10% não estavam recebendo tratamento anti-hipertensivo antes do início do estudo e 61% tinham um escore de risco de Framingham $\geq 15\%$. A taxa do resultado primário composto foi de 1,65%/ano no grupo de tratamento intensivo em comparação com 2,19%/ano no grupo-padrão, o que se traduziu em uma redução do risco relativo de 25% e uma redução absoluta do risco de 0,54%/ano. O desfecho composto foi orientado pelo resultado da insuficiência cardíaca e morte por DCV. Curiosamente, em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças significativas nas taxas de IM, síndrome coronariana aguda ou AVC. Algumas considerações que afetam a interpretação incluem a terminação antecipada do estudo e seus efeitos sobre os resultados a longo prazo, bem como a alta porcentagem de indivíduos que já toleram um regime multimedicação (o número médio de agentes anti-hipertensivos antes do início do estudo foi de 1,8) (87).

Embora não houvesse diferenças nos resultados de segurança renal em pacientes com doença renal crônica no momento da randomização, naqueles sem doença renal crônica, indivíduos no grupo de tratamento intensivo em comparação com o grupo de tratamento-padrão tiveram uma redução de $\geq 30\%$ na TFG (HR: 3,49; 95% intervalo de confiança: 2,44 a 5,10). Como esperado, houve eventos adversos mais graves no grupo de tratamento intensivo do que no padrão ($p < 0,001$), que incluiu hipotensão, síncope, anormalidades eletrolíticas e lesão/insuficiência renal grave (87).

Os ensaios clínicos acima mencionados sugerem que, em indivíduos selecionados de forma adequada, a PAS mais baixa reduzirá os eventos de DCV e a mortalidade sem aumentar os IM. Uma meta-análise recente que estratificou os grupos por PAS basal encontrou

uma diminuição semelhante nos eventos por DCV, DAC, AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas em todos os grupos de PAS, incluindo o menor (<130 mmHg). A análise estratificada pela presença de DAC inicial não alterou esses achados (70).

Mesmo com essa evidência, é importante considerar os potenciais efeitos adversos do controle rigoroso da pressão arterial, como síncope, tonturas e lesão renal na adesão do paciente. Uma meta-análise interessante calculou uma relação risco-benefício do tratamento anti-hipertensivo que usava a interrupção permanente do tratamento anti-hipertensivo como um indicador para um evento adverso significativo (88). Essa meta-análise verificou que, para reduções incrementais na PAS abaixo de 130 mmHg, o risco relativo de descontinuações permanentes aumentou desproporcionalmente para qualquer benefício adicional obtido a partir de uma perspectiva de redução de risco de DCV. Isso sugere que, embora ainda haja um benefício geral em se reduzir a PAS, o custo de fazê-lo quanto à interrupção da medicação pode não valer a pena. No que diz respeito ao SPRINT, é importante notar que o método utilizado para a medição da PAS, uma média de três leituras automáticas de pressão arterial medidas em uma sala silenciosa depois de o paciente ter-se sentado sozinho, foi diferente da usada em outros ensaios clínicos e é diferente daquela praticada no mundo real. Assim, as leituras da PAS relatadas no SPRINT poderiam ter sido ~5 a 10 mmHg maiores se medidas por um dispositivo manual, durante a conversa ou em uma sala pública não confidencial (89). Sob essa perspectiva, os objetivos da PAS no SPRINT são apenas um pouco menores do que aqueles recomendados pelas diretrizes atualmente.

RECOMENDAÇÕES E DIREÇÕES FUTURAS

O *continuum* da saúde antes do franco desenvolvimento da DAC pode ser classificado em dois grupos: aqueles que ainda não possuem os fatores de risco que conferem um risco aumentado de desenvolver DCV e aqueles que já os possuem. Do ponto de vista da prevenção primordial, preservar o estado de saúde antes do início do DM, hipercolesterolemia ou HTN tem o maior potencial para diminuir a morbidade e mortalidade por DCV. No entanto, as estratégias para conseguir isso são dispendiosas no que se refere a recursos.

No que diz respeito à prevenção primária da DCV, está claro que para o DM e a HTN as intervenções farmacológicas em indivíduos sem doença manifesta não são significativas e, ao invés disso, as mudanças no estilo de vida devem ser encorajadas. O controle glicêmico agressivo (HbA1c <6,5%) deve ser considerado em pacientes diabéticos sem DAC e especialmente naqueles sem evidência de doença microvascular. De forma relevante, extrapolando a experiência do ACCORD, embora o controle glicêmico seja importante, os alvos devem ser alcançados lentamente. Da mesma forma, em indivíduos sem DCV ou DM, uma vez que os indivíduos se tornem hipertensos de acordo com as diretrizes atuais (PAS \geq 140 mmHg), as intervenções farmacológicas de-

vem ser iniciadas para uma PAS-alvo <130 mmHg (**Figura 2**).

Curiosamente, ao contrário do DM e da HTN, mesmo na ausência de hiperlipidemia diagnosticada, parece haver uma oportunidade para reduzir os eventos de DCV iniciando a terapia com estatina em indivíduos com risco de DCV intermediário. A identificação precisa de indivíduos com doença subclínica permite não só intervenções precoces no estilo de vida ou modificações dos fatores de risco, mas também a reclassificação de pacientes e a descontinuação de uma terapia onde a relação risco-benefício talvez não tenha sido favorável. O desenvolvimento de um modelo que discrimina corretamente entre um estado de doença não modificável *versus* um estado de doença modificável é um desafio. Como resultado, a identificação de novos métodos e variáveis que melhorem a nossa estimativa de risco deve ser uma prioridade.

Além disso, dada a evidência de que o processo aterosclerótico começa no início da infância, as calculadoras de risco atuais podem não identificar completamente quem beneficiaria com uma terapia de redução de lipídios (2,90). Como resultado, iniciar o tratamento antes do indicado pelas calculadoras de risco convencionais deve ser considerado. Diferentes calculadoras poderiam ser possivelmente desenvolvidas com base na genética, marcadores adicionais de doença (proteinúria, glicosúria, índice tornozelo-braquial ou hipertrofia ventricular esquerda), dados de bioimagem (cálcio na artéria coronária e presença de placas carotídeas e periféricas) ou biomarcadores (PCR, troponina, peptídeo natriurético cerebral e lipoproteína [a]). No que se refere à bioimagem, a quantificação do cálcio na artéria coronária e placa carotídea demonstrou melhorar a discriminação do risco usando a equação DCVAS Pooled Cohort (91-93). Além disso, um estudo que avaliou a doença carotídea, aórtica e iliofemoral por ecografia e calcificação da artéria coronária em indivíduos sem história prévia de DCV observou que a doença na região iliofemoral estava fortemente correlacionada com a calcificação da artéria coronária e doença aórtica (94). Dada a alta prevalência de doença iliofemoral, se a incidência de eventos por DCV puder ser correlacionada com a sua presença, a doença iliofemoral pode ajudar na estratificação do risco futuro (94). Um modelo recente de predição de risco para DCV, que combina variáveis derivadas de múltiplas modalidades (hipertrofia ventricular esquerda determinada pelo ECG, calcificação da artéria coronária, pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B, troponina T cardíaca de alta sensibilidade e PCR de alta sensibilidade) em uma calculadora de risco-base que incluía as variáveis de risco DCVAS e o uso de estatina, melhora significativamente o modelo de discriminação (Estatística-C: 0,79) (95). Embora este modelo não tenha sido validado, ele sugere que é possível melhorar nossos modelos atuais de previsão de risco.

A ideia de prevenção primordial é o que impulsiona os esforços para atingir níveis mais baixos de risco e metas específicas de doenças na prevenção primária de DCV. O risco genético de um indivíduo é essencialmente

FIGURA 2 Recomendações para a Modulação dos Fatores de Risco para a Prevenção Primária de Doença Cardiovascular

Presença de Fator de Risco	Sim	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção Farmacológica • PAS alvo <130 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção Farmacológica • HbA1c-alvo <6,5% 	Terapia com estatinas para LDL \geq 190 mg/dL; também a níveis mais baixos com base nos fatores de risco para DCV: <ul style="list-style-type: none"> • Biomarcadores (p. ex., hsPCR) • Comorbidades • Diabetes melito • Doença de órgão-alvo • Genética • Imaginologia 	
	Não	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção no estilo de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção no estilo de vida 		
		Hipertensão (PAS \geq 140 mmHg)	Diabetes (HbA1c \geq 6,5%)	Hiperlipidemia (LDL \geq 190 mg/dL; ou mais baixo)	
		Fator de Risco			

Esta figura resume as recomendações de tratamento para a HTN, o DM e a hiperlipidemia na prevenção primária da DCV antes e após o desenvolvimento do fator de risco. A intervenção farmacológica só deve ser iniciada em HTN e DM após o desenvolvimento do fator de risco. Isso contrasta com a hiperlipidemia, em que a estratificação de risco determinará se a terapia com estatina é justificada. DM = diabetes melito; HgA1c = hemoglobina A1c; hsPCR = proteína C-reativa de alta sensibilidade; HTN = hipertensão; PAS = pressão arterial sistólica; outras abreviaturas como na **Figura 1**.

um escore de risco de DCV primordial ou um risco basal de DCV vitalício que pode ser mitigado ou amplificado por fatores ambientais. Dois estudos atribuíram diferentes pontuações genéticas de risco para DCV (96,97). O primeiro estudo examinou o efeito do estilo de vida sobre as DCV e descobriu que, dentro do maior grupo de risco genético, um estilo de vida favorável diminuiu os eventos de DCV em comparação com um estilo de vida desfavorável (96). O segundo estudo comparou o tamanho do efeito da terapia com estatinas em eventos de DCV por grupo de risco genético e verificou uma redução de risco relativo de 46% no grupo de maior risco em comparação com 26% em todos os outros ($p = 0,05$) (97). Os escores de risco genético que caracterizam o risco genético para DCV de um indivíduo identificarão indivíduos que beneficiariam com terapias de redução de risco em uma fase mais precoce.

Embora seja atraente considerar terapias farmacológicas em pacientes de baixo risco, os efeitos adversos e as barreiras fisiológicas podem tornar a relação risco-benefício desfavorável, particularmente se a adesão aos medicamentos for afetada. A seleção apropriada de indivíduos que beneficiarão de terapias farmacológicas mais agressivas dependerá da precisão das calculadoras de risco para DCV. O estilo de vida e as intervenções comportamentais, embora difíceis de implementar e adotar, não têm esse limite inferior e devem ser a intervenção preferencial para os grupos de menor risco.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Deepak L. Bhatt, Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115. E-mail: dlbhattmd@post.harvard.edu.

REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447–54.
2. Kones RR. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:325–80.
3. Kohli PP, Whelton SP, Hsu S, et al. Clinician's guide to the updated ABCs of cardiovascular disease prevention. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001098.
4. Yusuf SS, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
5. Vaduganathan M, Venkataramani AS, Bhatt DL. Moving toward global primordial prevention in cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1535–7.
6. Labarthe DR, Dunbar SB. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond. *Circulation* 2012;125:2667–76.

7. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
8. Huang R, Abdelmoneim SS, Nholo LF, Basu R, Basu A, Mulvagh SL. Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:445-53.
9. Sorop O, Olver TD, van de Wouw J, et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2017;113:1035-45.
10. Sucato V, Novo G, Evola S, Novo S. Coronary microvascular dysfunction in patients with diabetes, hypertension and metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2015;186:96-7.
11. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-11.
12. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular dysfunction predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis* 2011;218:13-8.
13. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:121.
14. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007;115:593-9.
15. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691-718.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
17. American Heart Association. American Heart Association backs current BP treatments. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/American-Heart-Association-backs-current-BP-treatments_UCM_459129_Article.jsp#.WX_kDa2ZOt8. Accessed July 31, 2017.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Suppl B:2889-934.
19. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Suppl B:2935-59.
20. Newsom LC. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: controversies and clinical considerations. *Ann Pharmacother* 2015;49:484-93.
21. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:NP1-96.
22. Kones R, Rumana U. Current treatment of dyslipidemia: a new paradigm for statin drug use and the need for additional therapies. *Drugs* 2015;75:1187-99.
23. Cook NR, Ridker PM. Further insight into the cardiovascular risk calculator: the roles of statins, revascularizations, and underascertainment in the Women's Health Study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1964-71.
24. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2118-30.
25. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Evaluation of the pooled cohort equations for prediction of cardiovascular risk in a contemporary prospective cohort. *Am J Cardiol* 2017;119:881-5.
26. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA* 2014;311:1406-15.
27. Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E, et al. Glycosylated hemoglobin and coronary artery disease in patients without diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 2014;47:9-16.
28. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
30. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
31. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al., for the ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
32. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD012151.
33. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012204.
34. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *Am J Med* 2016;129:340.e1-8.
35. 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;352:837-53.
36. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al., for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:977-89.
38. Heller SR. A summary of the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:S357-61.
39. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care* 2008;31:1913-9.
40. Hayward RA, Reaven PD, Witata WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
41. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al., for the ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
42. Seo HS, Choi MH. Cholesterol homeostasis in cardiovascular disease and recent advances in measuring cholesterol signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;153:72-9.
43. Grundy SS. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90 Suppl 8A:11i-21i.
44. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422-31.
45. Morris PP, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:196-206.
46. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
47. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008;121:924-9.
48. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, et al. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 2010;153:137-46.
49. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
50. Ridker PP, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
51. Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. Novel approaches in primary cardiovascular disease prevention: the HOPE-3 trial rationale, design, and participants' baseline characteristics. *Can J Cardiol* 2016;32:311-8.
52. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
53. Domanski MJ, Fuster V, Diaz-Mitoma F, et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease: rationale for and design of the ECAD trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1828-36.
54. Robinson JG. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline for reducing cardiovascular risk: what is so controversial? *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:413.
55. Collins R, Reith C, Emberson J. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61.
56. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8 Suppl 3:S47-57.
57. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther* 2017;170:181-91.
58. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
59. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

- 60.** Olsson AG, Angelin B, Assmann G, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281:534–53.
- 61.** Amgen. Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304484>. Accessed August 17, 2017.
- 62.** Fujita H, Okada T, Inami I, et al. Low-density lipoprotein profile changes during the neonatal period. *J Perinatol* 2008;28:335–40.
- 63.** Pac-Kozuchowska EE. Evaluation of lipids, lipoproteins and apolipoproteins concentrations in cord blood serum of newborns from rural and urban environments. *Ann Agric Environ Med* 2007;14:25–9.
- 64.** Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471–82.
- 65.** Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017 Aug 25 [E-pub ahead of print].
- 66.** Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–43.
- 67.** Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–39.
- 68.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
- 69.** Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
- 70.** Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67.
- 71.** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- 72.** Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–7.
- 73.** Gaddam KK, Ventura H, Lavie CJ. Antihypertensive therapy versus alternative therapeutic options for prehypertension: an evidence-based approach. *Future Cardiol* 2012;8:115–22.
- 74.** Lüders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–96.
- 75.** Papadopoulos DP, Makris TK, Papademetriou V. Is it time to treat prehypertension? *Hypertens Res* 2008;31:1681–6.
- 76.** Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P. Bloodpressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–20.
- 77.** Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142–52.
- 78.** McEvoy J, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713–22.
- 79.** Bhatt DD. Troponin and the J-curve of diastolic blood pressure: when lower is not better. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1723–6.
- 80.** Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226–37.
- 81.** Kang YY. The J-curve phenomenon in hypertension. *Pulse (Basel)* 2016;4:49–60.
- 82.** Vidal-Petiot EE, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142–52.
- 83.** Hansson LL, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- 84.** Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
- 85.** Kjeldsen SS, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial. *Blood Press* 2016;25:83–92.
- 86.** The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.
- 87.** Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16.
- 88.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events—meta-analyses of randomized trials. *Hypertens* 2016;34:1451–63.
- 89.** Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* 2016;67:808–12.
- 90.** Pires A, Sena C, Seica R. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:95–100.
- 91.** Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657–68.
- 92.** Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N. CAC Score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC Primary Prevention Guidelines. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:143–53.
- 93.** Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1065–74.
- 94.** Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104–13.
- 95.** de Lemos JA, Ayers CR, Levine B, et al. Multimodality strategy for cardiovascular risk assessment: performance in 2 population-based cohorts. *Circulation* 2017;135:2119–32.
- 96.** Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349–58.
- 97.** Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091–101.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, prevenção primária