



ARTIGO ORIGINAL

## CODAP: um consenso multidisciplinar sobre a definição, diagnóstico e tratamento da dislipidemia aterogénica em Portugal



Alberto Mello e Silva<sup>a,b,\*</sup>, Carlos Aguiar<sup>c</sup>, João Sequeira Duarte<sup>a,b</sup>,  
Luciana Couto<sup>b,d</sup>, Manuel Teixeira Veríssimo<sup>b,e</sup>, Pedro Marques da Silva<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

<sup>d</sup> MEDCIDS-Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>e</sup> Faculty of Medicine, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>f</sup> Núcleo de Investigação Arterial, Medicina 4, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Recebido a 17 de setembro de 2018; aceite a 24 de março de 2019

Disponível na Internet a 22 de agosto de 2019

### PALAVRAS-CHAVE

Dislipidemia  
aterogénica;  
c-LDL;  
Colesterol não-HDL;  
Triglicéridos;  
Fenofibrato;  
Risco cardiovascular  
residual

### Resumo

**Introdução e objetivos:** A dislipidemia aterogénica contribui consideravelmente para o risco residual de doença cardiovascular (DCV); não obstante, esta patologia encontra-se subdiagnosticada e submedicada. O objetivo deste estudo foi analisar a opinião dos especialistas portugueses e gerar um consenso sobre o diagnóstico e o tratamento da dislipidemia aterogénica, bem como promover a uniformização da prática clínica neste contexto.

**Métodos:** Este estudo consistiu na aplicação de um questionário a um painel de peritos seguindo uma metodologia Delphi modificada.

**Resultados:** A maioria dos itens (88,4%) foi consensual. Os peritos inquiridos mostraram reconhecer a importância da dislipidemia aterogénica, o papel preponderante do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) e do colesterol total, excluindo o das lipoproteínas de alta densidade (colesterol não-HDL), na indicação do risco cardiovascular e na definição de objetivos terapêuticos, a eleição das estatinas como fármaco antidislipidémico de primeira linha e a pertinência da sua associação com o fenofibrato para a redução do risco residual. Não obstante, o painel manifestou incerteza no que se refere ao papel dos triglicéridos e ao valor terapêutico dos fibratos. Tendo como base a evidência disponível na literatura e as opiniões recolhidas neste estudo, a comissão científica elaborou um algoritmo de tratamento com o objetivo de promover a sensibilização e adequação da terapêutica a doentes com dislipidemia aterogénica.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [amelloesilva@gmail.com](mailto:amelloesilva@gmail.com) (A. Mello e Silva).

**Conclusões:** Os inquiridos mostraram estar familiarizados com o conceito e com a importância da dislipidemia aterogénica; as poucas situações de ausência de consenso poderão estar relacionadas com uma diferente interpretação e/ou valorização da evidência científica disponível. © 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Atherogenic dyslipidemia;  
Low-density lipoprotein cholesterol;  
Non-high-density lipoprotein cholesterol;  
Triglycerides;  
Fenofibrate;  
Residual cardiovascular risk

## CODAP: A multidisciplinary consensus among Portuguese experts on the definition, detection and management of atherogenic dyslipidemia

### Abstract

**Introduction and aims:** Atherogenic dyslipidemia is an important contributor to residual cardiovascular (CV) risk, but it is underdiagnosed and undertreated. This study aimed to assess the opinion of Portuguese experts to generate a consensus concerning the diagnosis and treatment of atherogenic dyslipidemia, as well as to contribute toward standardization of clinical practice in this disorder.

**Methods:** The study consisted in the application of a questionnaire to an expert panel, following a modified Delphi methodology.

**Results:** The majority (88.4%) of the proposed items were found to be consensual. The expert panel recognized the importance of the atherogenic dyslipidemia phenotype, the role played by low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as risk markers and therapeutic targets, the choice of statins as first-line lipid-lowering drugs, and the value of associating statins with fenofibrate as a means to reduce residual CV risk. However, the role played by triglycerides in CV risk and the therapeutic value of fibrates lacked consensus. Taking into consideration the state of the art and the opinions expressed in this study, the scientific committee developed a treatment algorithm aimed to improve the perception and treatment of atherogenic dyslipidemia.

**Conclusions:** The experts involved in this study were shown to be familiar with the concept and the importance of atherogenic dyslipidemia. The few situations in which a consensus could not be found were mainly related to the interpretation and/or relevance of the available evidence. © 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Abreviaturas

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	American College of Endocrinology
ALALIP	Latin American Academy for the Study of Lipids
AVC	acidente vascular cerebral
c-HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidade
c-LDL	Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade
CODAP	Consenso Dislipidemia Aterogénica Portugal
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DYSIS	Dyslipidemia International Study
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	Agência Europeia para o Medicamento

ESC	European Society of Cardiology
EURIKA	European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice
FIELDF	Enofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IAS	International Atherosclerosis Society
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NLA	National Lipid Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PCSK9	Proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9
R3I	Residual Risk Reduction Initiative
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

## Introdução

De acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), e apesar da diminuição substancial verificada nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a primeira causa de morte na maioria dos países da OCDE, representando mais de um terço (36%) de todas as mortes em 2015<sup>1</sup>. Em Portugal, durante o ano de 2016, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 32 805 óbitos (29,6% da mortalidade). O número de anos potenciais de vida perdidos foi de 47 923 anos, o que corresponde a uma taxa de 546,6 por 100 mil habitantes e a um número médio de anos de vida perdidos de 10,8<sup>2</sup>.

Os fatores de risco associados à DCV são amplamente conhecidos e incluem a idade, o género, a etnia, a história familiar, os hábitos tabágicos, as dislipidemias, a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus* (DM), a obesidade e o sedentarismo<sup>3,4</sup>. Alguns destes fatores de risco são modificáveis e podem ser controlados com recurso a alterações no estilo de vida e terapêutica farmacológica adequada. Não obstante, em determinadas situações persiste um risco de DCV designado como «residual», definido como o risco que permanece depois de alcançados os objetivos terapêuticos para o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), pressão arterial e glicemia<sup>5</sup>.

A dislipidemia aterogénica – caracterizada por uma elevação dos níveis de triglicéridos (TG), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), partículas de LDL pequenas e densas e por uma redução dos níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL) – contribui, de forma significativa, para o risco CV residual<sup>5</sup>. De facto, vários estudos têm vindo a demonstrar que o desequilíbrio provocado pela elevação de TG (partículas pró-aterogénicas, especialmente quando enriquecidas em colesterol nas remanescentes) e redução de c-HDL aumenta o risco de DCV independentemente dos níveis de c-LDL<sup>6,7</sup>. Assim, a deteção e o tratamento da dislipidemia aterogénica assumem hoje um papel relevante no controlo do risco CV residual, particularmente em indivíduos em que esta forma de dislipidemia é relativamente prevalente (como sendo o caso de doentes com síndrome metabólica e/ou obesidade e diabetes).

Em termos epidemiológicos, a dislipidemia aterogénica apresenta uma prevalência preocupante. O estudo Eurika<sup>8</sup> (*European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice*) envolveu 7641 doentes sem história clínica de DCV, mas com pelo menos um fator de risco. Destes, 20,8% tinham níveis de TG elevados ( $\geq 2,3$  mmol/l ou 200 mg/dl), 22,1% tinham redução dos níveis de c-HDL ( $< 1,0$  mmol/l ou 40 mg/dl nos homens e  $< 1,3$  mmol/l ou 50 mg/dl nas mulheres) e 9,9% apresentavam ambas as condições simultaneamente<sup>8</sup>. Não obstante, cerca de 55% destes doentes não estavam a fazer qualquer tratamento antidislipidémico. O estudo DYSIS (*Dyslipidemia International Study*), por outro lado, avaliou a prevalência de alterações lipídicas em doentes já medicados com estatinas<sup>9</sup>. Em Portugal foram incluídos 916 doentes e os resultados mostraram que 39,2% tinham níveis de TG elevados ( $> 1,7$  mmol/l ou 150 mg/dl) e 22,2% tinham níveis de c-HDL reduzidos ( $< 1,0$  mmol/l ou 40 mg/dl nos homens e  $< 1,2$  mmol/l ou 46 mg/dl nas mulheres)<sup>10</sup>. Já numa fase posterior e a nível internacional, o estudo DYSIS II incluiu

10 661 doentes com doença coronária estável ou síndrome coronária aguda<sup>11</sup>. Dos que tinham prescrita terapêutica antidislipidémica, a mediana e os intervalos interquartil (IQR) dos níveis de c-HDL situavam-se nos 42,0 mg/dl (35,0-51,0) e 39,0 mg/dl (33,0-47,0), enquanto que os de TG estavam nos 120,0 mg/dl (89,0 – 164,0) e 127,0 mg/dl (94,0-177,0), respetivamente<sup>11</sup>. Estes resultados, no seu conjunto, apontam para uma frequência elevada de alterações lipídicas consistentes com o fenótipo da dislipidemia aterogénica, sugerindo que esta patologia se encontra subdiagnosticada e submedicada. Tendo em consideração a sua relevância no risco CV residual, urge investir na educação e informação dos profissionais de saúde de forma a melhorar a deteção, monitorização e tratamento desta forma de dislipidemia.

Este estudo, designado CODAP (*Consenso Dislipidemia Aterogénica Portugal*), teve como principais objetivos: i) analisar a opinião dos peritos portugueses e gerar um consenso relativamente à definição, ao diagnóstico e à melhor terapêutica para doentes com dislipidemia aterogénica; ii) contribuir para uma uniformização da prática clínica neste contexto.

## Métodos

### Desenho do estudo

Este estudo consistiu na aplicação de um questionário a um grupo de especialistas seguindo uma metodologia Delphi adaptada<sup>12,13</sup>. De forma breve, esta metodologia envolve o desenvolvimento de um inquérito por parte de uma comissão científica, inquérito esse que é posteriormente distribuído a um painel de especialistas previamente convidados a participar no estudo. As respostas obtidas inicialmente (primeira volta) são analisadas pela comissão científica, sendo que as questões para as quais não se verificar consenso podem ser alteradas e reenviadas ao painel científico (juntamente com os resultados da primeira volta) solicitando nova resposta. Este processo é repetido até à obtenção de uma percentagem de consenso considerada satisfatória.

Este estudo desenvolveu-se em quatro etapas diferentes (figura 1): 1) formação de uma comissão científica e elaboração de um questionário sobre vários aspetos da dislipidemia aterogénica; 2) escolha e convite de membros para o painel de especialistas, constituído por médicos especialistas de diferentes áreas; 3) resposta ao inquérito por parte do painel de especialistas (em duas voltas); e 4) análise e discussão dos resultados finais por parte da comissão científica. Os convites para o painel de especialistas foram feitos de forma a assegurar a maior representatividade possível dos médicos envolvidos na deteção e no tratamento da dislipidemia aterogénica, tendo sido incluídas quatro especialidades diferentes: cardiologia, medicina interna, medicina geral e familiar e endocrinologia. Os médicos convidados foram cuidadosamente selecionados a partir da listagem dos sócios da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose ou outras sociedades científicas pertinentes, sendo todos eles médicos especialistas de reconhecida competência sobre o tema abordado. Para garantir uma representatividade idêntica de todas as especialidades, um número semelhante de convites (10-12) foi enviado para cada grupo, com exceção da endocrinologia (que incluiu um subgrupo de médicos com particular

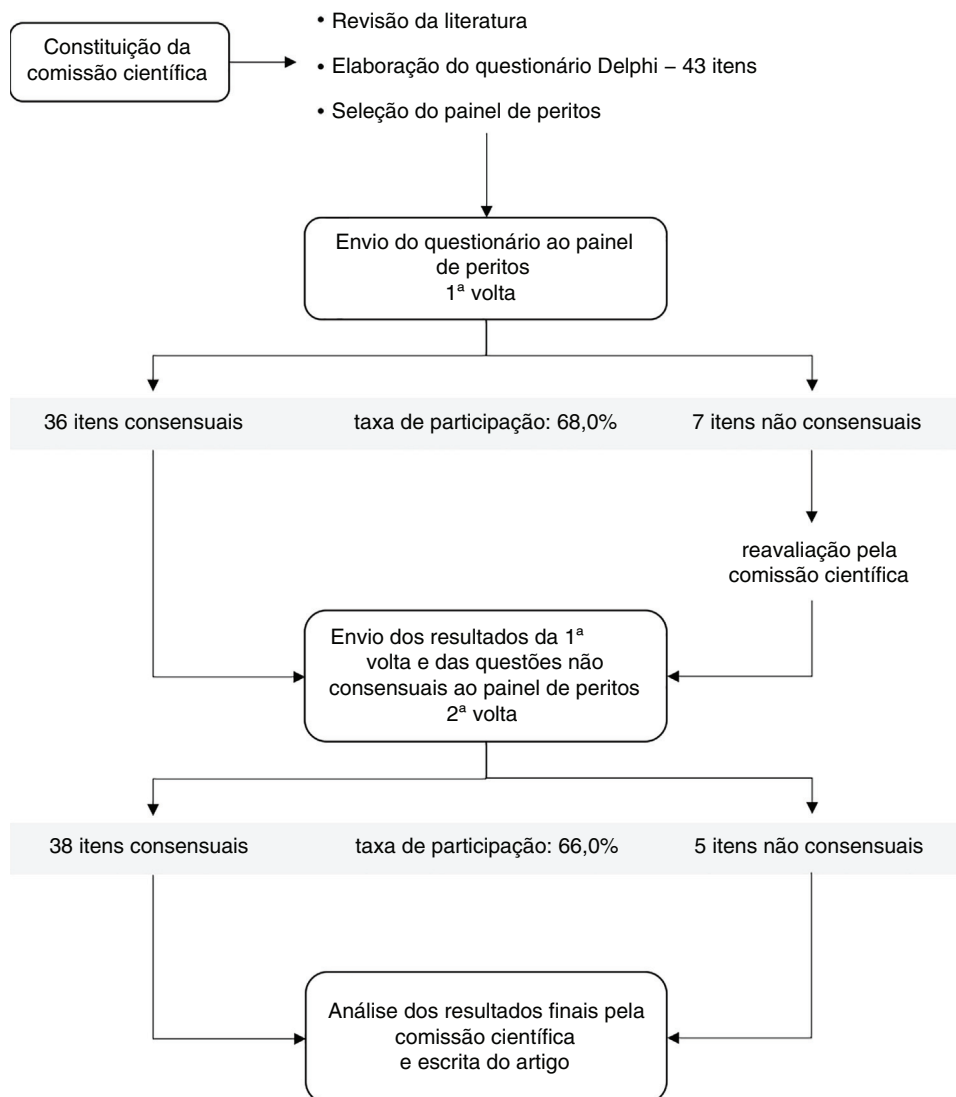


Figura 1 Fluxograma do estudo.

interesse na diabetologia, totalizando 17 convites). O questionário foi colocado numa plataforma *online* e as respostas foram recolhidas por via eletrônica.

### Criação do questionário e definição de consenso

O questionário inicial incluiu 43 afirmações sobre diferentes aspetos da dislipidemia aterogénica: três diziam respeito à definição do conceito, três a aspetos de epidemiologia, sete ao impacto da dislipidemia aterogénica no risco de DCV, oito a métodos de deteção e diagnóstico, sete a objetivos terapêuticos e 15 ao tratamento. Estes itens foram avaliados pelos membros do painel de acordo com uma escala tipo Likert de 1 a 9 (1, discordo totalmente; 9, concordo totalmente), em que cada opção podia ser fundamentada pelos membros do painel através do preenchimento de um campo livre no questionário. Foi considerado que existia consenso sempre que se verificavam simultaneamente as seguintes condições: 1) a mediana das respostas dos membros do painel situava-se no intervalo 1 a 3 (consenso em desacordo)

ou 7 a 9 (consenso em acordo); 2) o intervalo interquartil da mediana era igual ou inferior a 4; 3) o número de membros do painel que votaram fora do intervalo de consenso (1 a 3 ou 7 a 9) era inferior a um terço (33,33%) dos votos totais.

### Resultados

Numa fase inicial, 50 médicos foram convidados a participar no estudo: 12 especialistas em cardiologia, 11 em medicina interna, 10 em medicina geral e familiar e 17 em endocrinologia. Na primeira volta obtiveram-se 34 respostas, o que corresponde a uma taxa de participação de 68,0% (figura 1). As taxas de participação por especialidade foram as seguintes: 58,3% em cardiologia, 90,9% em medicina interna, 80,0% em medicina geral e familiar e 52,9% em endocrinologia. Após a segunda (e última) volta do questionário obtiveram-se 33 respostas, o que corresponde a uma taxa de participação final de 66,0% (figura 1). O membro do painel que não respondeu à segunda volta pertencia à

especialidade de cardiologia, que teve assim uma taxa de participação final de 50,0%.

Trinta e seis (83,7%) dos 43 itens colocados à consideração foram consensuais (em concordância) após a primeira volta do questionário (figura 1 e tabela 1). Dos sete itens não consensuais, três foram reformulados e quatro foram mantidos tal como estavam, sendo que para dois deles foi expressamente solicitado aos membros do painel uma justificação para a sua opção. Após a segunda volta, dois dos sete itens não consensuais obtiveram anuência (tabela 1): itens III.1 e VI.15. A percentagem de consenso final foi então de 88,4% (figura 1. e tabela 1), sendo que para cinco itens não foi encontrado consenso: III.3, IV.7, V.1, VI.9 e VI.14.

Tendo como base a informação presente na literatura e as respostas obtidas no questionário, e com vista a uniformizar a prática clínica no contexto da dislipidemia aterogénica, a comissão científica elaborou um algoritmo de tratamento para doentes com risco de eventos CV elevado ou muito elevado (figura 2). Este algoritmo considera que, após normalização dos níveis de c-LDL num doente medicado com estatina e com um estilo de vida saudável, a possibilidade de dislipidemia aterogénica deve ser avaliada. Em caso de confirmação desta patologia, a comissão científica considera que a melhor terapêutica disponível atualmente consiste na associação do fenofibrato à estatina.

## Discussão

Este estudo revelou que a opinião dos especialistas portugueses sobre a definição, importância, diagnóstico e tratamento da dislipidemia aterogénica é, em grande parte, consensual, sendo que se verificou concordância entre os peritos em 88,4% dos itens. Este valor foi semelhante ao reportado num estudo análogo feito em Espanha, em que se obteve uma taxa de consenso de 87,4%<sup>14</sup>. No entanto, a participação foi inferior ao expectável, tendo-se obtido respostas apenas a 66% dos convites enviados (após as duas voltas). Se, numa fase inicial, se procurou que os membros do painel estivessem distribuídos de forma homogénea pelas especialidades com maior experiência e vivência clínica relativamente ao problema abordado – cardiologia, medicina interna, medicina geral e familiar e endocrinologia (esta última especialidade incluindo um subgrupo de médicos particularmente interessados em diabetologia) – no fim verificou-se que algumas especialidades tiveram uma representatividade claramente superior. Esta limitação não é específica deste estudo, mas é antes uma questão inerente a qualquer metodologia que assente na análise de respostas a um questionário: é impossível garantir, à partida, um determinado número de respostas ou a sua distribuição na população. Não obstante, consideramos que as repostas obtidas são representativas de um grupo de médicos com interesse no tema – independentemente da sua especialidade – e que a sua análise e divulgação cumpre os objetivos iniciais.

Dentro dos tópicos consensuais, destacam-se os relativos à definição e epidemiologia da dislipidemia aterogénica, os únicos em que foi obtido consenso para todos os itens. A definição analítica de dislipidemia aterogénica, descrita como uma combinação de valores baixos de c-HDL (< 40 mg/dl [ $< 1,0$  mmol/l] e < 50 mg/dl [ $< 1,3$  mmol/l]

nos homens e nas mulheres, respetivamente), TG elevados ( $\geq 150$  mg/dl ou  $\geq 1,7$  mmol/l), e um aumento da proporção de partículas LDL pequenas e densas em doentes de alto risco, foi consensual e teve o acordo (votação na zona 7 a 9) de 94,3% dos membros do painel. Esta definição é globalmente aceite na literatura atual e foi a usada num artigo recente de consenso que reuniu especialistas europeus em DCV<sup>5,15</sup>. Não obstante, é importante referir que os valores usados nesta definição podem variar: a título de exemplo, a SEA (*Sociedad Española de Arteriosclerosis*) e um grupo de especialistas europeus publicaram recentemente dois artigos em que foi assumido um limite de 200 mg/dl (2,3 mmol/l) para os TG<sup>16,17</sup>. Relativamente à epidemiologia, e também de acordo com a evidência científica e epidemiológica disponível, o painel foi consensual no reconhecimento de que a dislipidemia aterogénica é particularmente prevalente em doentes com obesidade, síndrome metabólica, DM tipo 2 e outras alterações metabólicas ou doenças autoimunes<sup>5,17</sup>. Para além disso, 80% dos inquiridos concordaram (votação na zona 7 a 9) que a dislipidemia aterogénica está subdiagnosticada e subtratada, algo que tem vindo a ser reconhecido em diferentes estudos e que parece ser uma realidade a nível global<sup>8,10,18</sup>.

A importância dos níveis de c-LDL no rastreio, na estimativa de risco CV, no diagnóstico e tratamento dos doentes foi consensual para o painel de inquiridos. Foi também consensual a aceitação de objetivos terapêuticos de c-LDL personalizados de acordo com o nível de risco do doente, tal como preconizado nas linhas orientadoras da prática clínica publicadas em conjunto pela *European Society of Cardiology* (ESC) e pela *European Atherosclerosis Society* (EAS), entre outras<sup>19</sup>. No entanto, e não obstante a incontornável importância dos níveis de c-LDL neste contexto, o painel reconheceu a existência de um risco residual que persiste após serem atingidos os objetivos terapêuticos relativos a esta fração lipídica. Esta perceção vai de encontro à que é sustentada pela *Residual Risk Reduction Initiative* (R<sup>3</sup>i), que recentemente reviu a sua primeira publicação e realçou, apoiada por uma extensa revisão da literatura, o papel preponderante do desequilíbrio causado pela elevação dos TG e redução do c-HDL no risco residual de DCV<sup>6,20</sup>. De facto, mesmo a terapêutica médica otimizada incluindo inibidores de PCSK9 (proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9), novos fármacos capazes de reduzir significativamente os níveis de c-LDL<sup>21</sup>, parece ser incapaz de eliminar o risco CV na sua totalidade.

Em conformidade com o reconhecimento do risco residual, o painel identificou o colesterol não-HDL como um importante marcador de risco de DCV. De facto, 71,9% dos elementos inquiridos consideraram (votação na zona 7 a 9) que o colesterol não-HDL é um marcador de risco melhor do que o c-LDL em doentes com dislipidemia aterogénica. Esta visão é amplamente suportada pela literatura: o colesterol não-HDL, sendo o somatório do c-LDL e do colesterol remanescente (constituído pelo c-VLDL e pelo c-IDL [lipoproteínas de densidade intermédia]), representa a fração aterogénica do colesterol de uma forma mais abrangente do que o c-LDL<sup>15,22-24</sup>. Tal tem vindo a ser progressivamente reconhecido pela comunidade médica internacional, sendo que o colesterol não-HDL começa a assumir um papel importante nas linhas de orientação da prática clínica: enquanto a ESC/EAS, a *International Atherosclerosis Society*

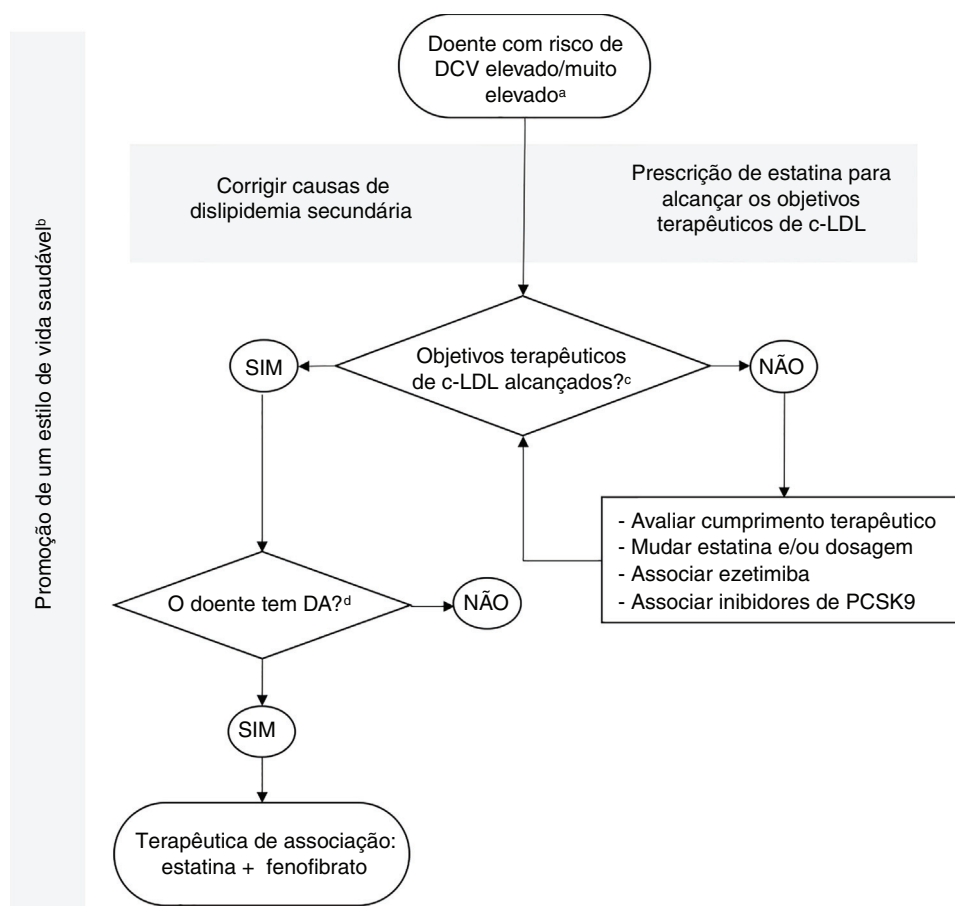
Tabela 1 Resultados do questionário Delphi

Item	med	IQR	%fora	Resultado
<b>I. Definição</b>				
I.1. A dislipidemia aterogénica é uma alteração do metabolismo lipídico que está relacionada com outras alterações metabólicas, tais como a diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM tipo 2), a obesidade, a síndrome metabólica e a resistência à insulina.	9	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
I.2. A dislipidemia aterogénica é definida como uma combinação de valores baixos de c-HDL (< 40 mg/dl [ $<1,0$ mmol/l] e < 50 mg/dl [ $<1,3$ mmol/l] nos homens e nas mulheres, respetivamente), triglicéridos elevados ( $\geq 150$ mg/dl ou $\geq 1,7$ mmol/L), e um aumento da proporção de partículas LDL pequenas e densas em doentes de alto risco.	9	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
I.3. Quanto maior é a concentração de triglicéridos, maior é a proporção de partículas LDL pequenas e densas.	8	7-8	22,86%	Consenso (ronda 1)
<b>II. Epidemiologia</b>				
II.1. Em Portugal, a dislipidemia aterogénica está subdiagnosticada e subtratada.	8	7-9	20,00%	Consenso (ronda 1)
II.2. A dislipidemia aterogénica é comum em doentes com DM tipo 2, síndrome metabólica, obesidade, doença renal crónica e algumas doenças autoimunes.	8	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
II.3. O risco cardiovascular residual é definido como o risco de eventos cardiovasculares que persiste em doentes que atingiram os objetivos terapêuticos em termos de c-LDL, pressão arterial e níveis glicémicos, de acordo com o padrão atual de tratamento.	8	7-9	2,86%	Consenso (ronda 1)
<b>III. Risco cardiovascular</b>				
III.1. Nos doentes com dislipidemia aterogénica, o colesterol não-HDL é um marcador de risco melhor do que o c-LDL.	8	6-8	28,13%	Consenso (ronda 2)
III.2. Nos doentes com dislipidemia aterogénica, e apesar do tratamento com estatinas, persiste um risco cardiovascular significativo mesmo quando o c-LDL está no valor alvo.	8	6-8	25,71%	Consenso (ronda 1)
III.3. A redução dos triglicéridos melhora o risco cardiovascular em doentes com dislipidemia aterogénica e com níveis de c-LDL controlados.	7	5-8	37,50%	Ausência de consenso
III.4. Uma redução dos níveis de colesterol não-HDL para valores não superiores a 30 mg/dl acima do nível alvo de c-LDL melhora o risco cardiovascular em doentes com dislipidemia aterogénica.	7	7-8	22,86%	Consenso (ronda 1)
III.5. Os níveis de colesterol não-HDL devem ser avaliados para determinar o risco cardiovascular em doentes diabéticos com triglicéridos elevados.	8	7-9	14,29%	Consenso (ronda 1)
III.6. Os triglicéridos elevados, enquanto marcadores de lipoproteínas ricas em triglicéridos como as LDL remanescentes, contribuem para a patogénese da doença isquémica cardíaca, de acordo com o que mostram estudos genéticos recentes.	7	6-8	31,43%	Consenso (ronda 1)
III.7. O conteúdo de colesterol das partículas remanescentes parece ser um fator causal mais importante no risco cardiovascular do que os triglicéridos.	7	7-8	17,14%	Consenso (ronda 1)
<b>IV. Detecção e diagnóstico</b>				
IV.1. Uma grande proporção dos doentes com dislipidemia aterogénica que recebem terapêuticas hipolipemiantes não alcança os objetivos terapêuticos recomendados.	8	7-9	8,57%	Consenso (ronda 1)
IV.2. O rastreio de dislipidemias deve ser efetuado em todos os homens com idade superior a 40 anos e nas mulheres com idade superior a 50 anos ou na pós-menopausa, particularmente quando na presença de outros fatores de risco vascular.	9	8-9	8,57%	Consenso (ronda 1)
IV.3. O risco cardiovascular total deve ser estimado (usando um sistema de avaliação como o <i>Score</i> ) em todos os adultos assintomáticos com idade superior a 40 anos e sem evidência de doença cardiovascular, diabetes, doença renal crónica ou hipercolesterolemia familiar.	9	8-9	14,29%	Consenso (ronda 1)
IV.4. Os níveis de c-LDL devem ser usados no rastreio, estimativa de risco, diagnóstico e tratamento dos doentes.	8	7-9	11,43%	Consenso (ronda 1)
IV.5. O colesterol não-HDL deve ser considerado como um marcador de risco e deve ser calculado, particularmente nos indivíduos com um nível de triglicéridos elevado.	8	7-9	17,14%	Consenso (ronda 1)
IV.6. É recomendável quantificar o c-HDL antes do início do tratamento.	8	7-9	20,00%	Consenso (ronda 1)
IV.7. Os níveis de triglicéridos devem ser considerados para o diagnóstico e escolha terapêutica.	7	6-8	33,33%	Ausência de consenso
IV.8. Os níveis de ApoB podem ser uma alternativa ao colesterol não-HDL.	7	6-8	31,43%	Consenso (ronda 1)

Tabela 1 (Continued)

Item	med	IQR	%fora	Resultado
<b>V. Objetivos terapêuticos</b>				
V.1. O objetivo terapêutico deverá ser uma redução global dos níveis lipídicos, e não o atingimento de valores particulares nos diferentes componentes do perfil lipídico.	5	2-7	62,50%	Ausência de consenso
V.2. Em doentes com um risco cardiovascular muito elevado, o objetivo terapêutico é um nível de c-LDL inferior a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) ou uma redução de pelo menos 50% se o c-LDL basal se situar entre 70 e 135 mg/dl.	9	8-9	2,86%	Consenso (ronda 1)
V.3. Em doentes com um risco cardiovascular elevado, o objetivo terapêutico é um nível de c-LDL inferior a 100 mg/dl (2,6 mmol/l) ou uma redução de pelo menos 50% se o c-LDL basal se situar entre 100 e 200 mg/dl.	9	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
V.4. Em doentes com um risco cardiovascular moderado ou baixo, o objetivo terapêutico é um nível de c-LDL inferior 115 mg/dl (3 mmol/l).	9	7-9	0,00%	Consenso (ronda 1)
V.5. O tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia deverá ser considerado em doentes de alto risco com níveis de triglicéridos superiores a 200 mg/dl (2,3 mmol/l).	8	7-9	20,00%	Consenso (ronda 1)
V.6. O nível dos triglicéridos superior a 500 mg/dl encontra-se associado ao risco de pancreatite, requerendo terapêutica farmacológica para a redução da hipertrigliceridemia.	9	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
V.7. O objetivo terapêutico para o colesterol não-HDL é facilmente calculado, adicionando 30 mg/dl (0,8 mmol/L) ao objetivo terapêutico para o c-LDL.	9	7-9	11,43%	Consenso (ronda 1)
<b>VI. Tratamento</b>				
VI.1. Mudanças no estilo de vida – como por exemplo a prática de atividade física e uma dieta saudável – são um componente fundamental do tratamento das dislipidemias, nomeadamente da dislipidemia aterogénica.	9	9-9	0,00%	Consenso (ronda 1)
VI.2. É recomendável optar por uma abordagem multifatorial em doentes com dislipidemia aterogénica e DM tipo 2, que tenha em conta não só o perfil lipídico, mas também o controlo da pressão arterial e dos níveis glicémicos/HbA <sub>1c</sub> .	9	9-9	0,00%	Consenso (ronda 1)
VI.3. A história familiar deverá ser tida em consideração.	9	8-9	5,71%	Consenso (ronda 1)
VI.4. A estatina são a terapia hipolipemiante de primeira linha nos doentes com dislipidemia e com risco cardiovascular elevado ou muito elevado.	9	9-9	0,00%	Consenso (ronda 1)
VI.5. A estatina e a sua dose devem ser selecionadas em função da magnitude da redução do c-LDL necessária para atingir o objetivo terapêutico.	9	9-9	2,86%	Consenso (ronda 1)
VI.6. As estatinas devem ser prescritas até à dose máxima recomendada/tolerada, com vista a atingir o objetivo terapêutico.	8	7-9	17,14%	Consenso (ronda 1)
VI.7. A ezetimiba pode ser combinada com estatinas para uma maior redução dos níveis de c-LDL, no caso de o valor alvo não ter sido atingido usando uma estatina em monoterapia.	9	8-9	2,86%	Consenso (ronda 1)
VI.8. No tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia, os fibratos são indicados para redução dos triglicéridos.	8	7-9	20,00%	Consenso (ronda 1)
VI.9. Os fibratos, nomeadamente o fenofibrato, devem ser usados para tratar o risco cardiovascular residual associado à dislipidemia aterogénica.	7	5-9	43,75%	Ausência de consenso
VI.10. Uma combinação de fenofibrato e estatinas pode ser considerada no caso de doentes de alto risco medicados com estatinas que mantenham um nível de triglicéridos superior a 200 mg/dl (2,3 mmol/l).	8	6-8	28,57%	Consenso (ronda 1)
VI.11. O fenofibrato é o único fibrato recomendado para terapêutica combinada com estatinas.	8	7-9	17,14%	Consenso (ronda 1)
VI.12. A combinação estatina + fenofibrato pode ser usada para tratar o risco cardiovascular residual associado à dislipidemia aterogénica ( <i>i.e.</i> , níveis elevados de triglicéridos e reduzidos de c-HDL) em doentes diabéticos.	8	7-8	22,86%	Consenso (ronda 1)
VI.13. Uma combinação em dose fixa num único comprimido deve ser usada para aumentar a adesão ao tratamento em doentes com dislipidemia aterogénica.	8	7-9	22,86%	Consenso (ronda 1)
VI.14. Os fibratos têm efeitos benéficos para além da redução dos níveis lipídicos, nomeadamente uma melhoria da retinopatia e albuminúria em doentes diabéticos.	7	6-8	40,63%	Ausência de consenso
VI.15. Os resultados do estudo ACCORD demonstraram que o tratamento da dislipidemia aterogénica em doentes diabéticos apresenta benefícios em termos de redução do risco cardiovascular.	8	6-9	25,00%	Consenso (ronda 2)

%fora, % de votos fora do intervalo 1-3, 4-6 ou 7-9 (de acordo com a localização da mediana); IQR, intervalo interquartil; Med, mediana.



<sup>a</sup>de acordo com as orientações da ECS;

<sup>b</sup>alimentação saudável, atividade física frequente, cessação tabágica (se aplicável), e controlo adequado do peso, glicemia e pressão arterial;

<sup>c</sup>de acordo com as orientações da ECS e com os itens V.2, V.3 e V.4 do questionário deste estudo;

<sup>d</sup>definição de dislipidemia aterogénica:

- valores baixos de c-HDL (< 40 mg/dl [ $< 1,0$  mmol/l] e < 50 mg/dl [ $< 1,3$  mmol/l] nos homens e nas mulheres, respetivamente);
- triglicéridos elevados ( $\geq 150$  mg/dl ou  $\geq 1,7$  mmol/l);
- aumento da proporção de partículas LDL pequenas e densas.

**Figura 2** Algoritmo para tratamento de doentes com dislipidemia aterogénica. c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidade; DA, dislipidemia aterogénica; DCV, doença cardiovascular; PCSK9, proproteína convertase subtilisina-kexina tipo 9.

(IAS) e a Sociedade Canadense de DCV definem o colesterol não-HDL como um objetivo terapêutico «secundário» ou «alternativo» ao c-LDL<sup>19,25,26</sup>, a *National Lipid Association* (NLA) e a publicação conjunta da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e da *American College of Endocrinology* (ACE) estabelecem objetivos paralelos para o c-LDL e para o colesterol não-HDL<sup>27,28</sup> e a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) estabelece o colesterol não-HDL como único objetivo terapêutico<sup>29</sup>. No mesmo sentido, um consenso recente das Sociedades Científicas Portuguesas sustenta que o colesterol não-HDL deve ser ponderado como um indicador superior de risco na abordagem clínica da dislipidemia e como um objetivo terapêutico secundário a ser almejado, particularmente em

certas situações clínicas (e.g. presença de hipertriglicéridemia)<sup>30</sup>. É também de referir neste contexto que o painel considerou que os níveis de ApoB podem ser uma alternativa ao colesterol não-HDL. Muito embora não sendo idênticos, os níveis de colesterol não-HDL estão intrinsecamente relacionados com os de ApoB, o que justifica a perceção desta equivalência e o facto de muitas das linhas orientadoras acima referidas apontarem também objetivos terapêuticos para a ApoB. No entanto, o facto de o colesterol não-HDL ser facilmente determinado e reconhecido por todos os profissionais de saúde torna-o um objetivo terapêutico mais atrativo.

Curiosamente, a importância dos TG no risco de DCV não foi consensual entre os membros do painel. De facto,



e durante várias décadas, era assumido que os TG não desempenhavam um papel relevante no desenvolvimento da DCV. No entanto, estudos recentes vieram a demonstrar que concentrações elevadas de TG e colesterol remanescente contribuem diretamente para a fisiopatologia da doença isquémica cardíaca<sup>31,32</sup>. Sabe-se hoje que TG entre os 200 e os 600 mg/dl (2,3 a 6,8 mmol/l) indica acumulação de partículas de colesterol remanescentes ricas em TG que são altamente aterogénicas<sup>33,34</sup>. De referir ainda que existem três ensaios clínicos que estão a analisar a incidência de DCV em doentes com hipertrigliceridemia no sentido de confirmar que níveis elevados de TG contribuem de forma significativa para o risco residual de DCV: em dois deles estão a ser usados ácidos gordos ómega-3 (formulações de ácidos carboxílicos ou ésteres etílicos de ácido eicosapentanoico puro)<sup>35,36</sup>, enquanto no terceiro está a ser usado um novo fibrato (pema fibrato)<sup>37</sup>.

É importante notar que, ao reconhecer a importância do colesterol não-HDL, o painel reconhece, de alguma forma, a relevância dos TG, já que a concentração dos últimos está intrinsecamente relacionada com a concentração de c-VLDL e c-IDL. Da mesma forma, o painel não foi consensual no que diz respeito à valorização dos níveis de TG no diagnóstico e escolha terapêutica, mas concordou com a necessidade de tratar a hipertrigliceridemia (valores superiores a 200 mg/dl [2,3 mmol/l]) em doentes de alto risco, tal como é recomendado pelas linhas de orientação da prática clínica da ESC/EAS<sup>19</sup>. Isto sugere que a falta de consenso nas questões relacionadas com os TG poderá estar relacionada não com uma ausência de valorização desta fração lipídica, mas antes com as várias considerações (e limitações) inerentes à sua quantificação<sup>30,38</sup>. De facto, é sabido que os valores de TG apresentam uma variação intraindividual não desprezível, o que pode colocar dificuldades à sua interpretação. Uma questão recorrente é se a sua medição deve ser feita em jejum ou no período pós-prandial, com dados recentes a confirmar que os níveis de TG após refeições podem conter informações suplementares sobre o colesterol remanescente, sendo, portanto, uma medição complementar à dos TG em jejum<sup>30</sup>. Seja como for, e neste contexto, os especialistas tenderão a favorecer o colesterol não-HDL, que é de fácil determinação e cujo valor providencia uma medida indireta dos TG. É também possível que a evidência científica atualmente disponível não seja suficientemente robusta para convencer uma proporção considerável dos especialistas sobre a importância dos TG. Neste contexto, é interessante notar que o papel destas partículas lipídicas como fator de risco independente para a DCV também não foi consensual no estudo sobre a dislipidemia aterogénica feito junto de especialistas espanhóis<sup>14</sup>.

Um outro ponto não consensual foi o V.I: o painel não concordou nem discordou com a afirmação de que o objetivo terapêutico deverá ser uma redução global dos níveis lipídicos, por oposição ao atingimento de valores particulares nos diferentes componentes do perfil lipídico. A ausência de consenso neste ponto poderá ter diferentes interpretações. Por um lado, pode demonstrar o reconhecimento do significado da fração de c-HDL, cujo valor está inversamente relacionado com o risco de DCV<sup>39</sup>. Por outro lado, pode também estar relacionada com uma questão mais conceptual, que se prende com o facto de o objetivo da terapia ser reduzir o risco CV (e não reduzir a presença dos marcadores de

risco). De facto, mesmo nas linhas de orientação da prática clínica que estabelecem valores alvo de c-LDL ou de colesterol não-HDL, estes valores são geralmente objetivados em função do risco de cada doente<sup>19,27,28</sup>. Estas questões poderão ter levantado algumas dúvidas na interpretação deste item, justificando a dispersão de votos e a consequente ausência de consenso.

No que se refere ao tratamento, o painel foi unânime no reconhecimento da importância de um estilo de vida saudável no tratamento das dislipidemias, bem como na escolha das estatinas como fármacos de primeira linha para o tratamento destas patologias em doentes com risco de DCV elevado ou muito elevado e a adição de ezetimiba à terapia de indivíduos que não alcançaram o objetivo terapêutico de c-LDL. Estes itens vão de encontro à generalidade do que é recomendado na maioria das linhas de orientação de prática clínica<sup>19,25-29</sup>.

A utilização de fibratos na terapêutica da dislipidemia aterogénica também foi, de forma geral, consensual. De facto, o painel reconheceu que os fibratos são indicados para a redução dos TG e que a associação de fenofibrato às estatinas pode ser considerada para tratar a hipertrigliceridemia em indivíduos de alto risco, bem como o RCV residual associado à dislipidemia aterogénica em indivíduos diabéticos. De referir que o fenofibrato apresenta um risco baixo de interações medicamentosas (sendo um fraco inibidor da CYP2C19 e da CYP2A6 e, em concentrações terapêuticas, um inibidor discreto da CYP2C9), bem como uma interferência reduzida na glucuronidação das estatinas e um perfil de segurança comprovado em estudos de intervenção. No entanto, não houve consenso no reconhecimento de que os fibratos (nomeadamente o fenofibrato) devem ser usados para tratar o risco CV residual associado à dislipidemia aterogénica. Esta aparente discrepância sobre o valor terapêutico do fenofibrato no contexto da dislipidemia aterogénica encontra justificação na literatura: os dois principais ensaios aleatorizados que estudaram a eficácia do fenofibrato – o FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) e o ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) – foram considerados globalmente negativos<sup>40,41</sup>. De facto, em nenhum deles foi atingida significância estatística relativamente ao objetivo principal (ocorrência de eventos coronários [doença coronária cardíaca fatal ou enfarte do miocárdio não fatal] no FIELD e ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] não fatal ou morte por causas cardiovasculares no ACCORD). Não obstante, alguns resultados secundários do FIELD são claramente favoráveis à utilização de fenofibrato, dos quais se destaca uma redução significativa de 24% em enfartes do miocárdio não fatais e uma redução também significativa de 11% no número total de eventos cardiovasculares<sup>41-45</sup>. Acresce que a percentagem de indivíduos que iniciou tratamento com outros fármacos antidislipidémicos (e.g. estatinas) foi superior no grupo tratado com placebo (17% versus 8% no grupo tratado com fenofibrato,  $p < 0,0001$ ), o que poderá ter disfarçado o efeito benéfico do fármaco experimental. Já no ACCORD, uma análise de um subgrupo de indivíduos com níveis de TG superiores a 204 mg/dl e níveis de c-HDL inferiores a 34 mg/dl mostrou que o tratamento com fenofibrato esteve associado a uma redução significativa de 31% na incidência de eventos CV<sup>43,45,46</sup>. É importante referir que esta era

uma análise pré-especificada no protocolo do ACCORD<sup>47</sup>. Para além disso, uma extensão do seguimento dos doentes envolvidos no ACCORD (designada Accordion) sugeriu um possível efeito legado do fenofibrato: cinco anos após o término do estudo original, os doentes com dislipidemia aterogénica tratados com fenofibrato continuavam a ter um risco de eventos CV significativamente menor do que haviam sido tratados com placebo (HR = 0,73; IC 95% = 0,56-0,95)<sup>48</sup>. Finalmente, numa meta-análise que incluiu o FIELD, o ACCORD e três outros ensaios aleatorizados foi estimado que a utilização de fibratos (*versus* placebo) diminuía em 30% o risco de eventos CV em indivíduos com dislipidemia aterogénica ( $p < 0,0001$ )<sup>49</sup>. Todos estes resultados demonstram a importância dos fibratos, nomeadamente do fenofibrato, no tratamento de doentes que apresentam um fenótipo consistente com a dislipidemia aterogénica. Como tal, a adição de fibratos ao tratamento destes doentes é já considerada em algumas linhas de orientação da prática clínica, muito embora seja feita de forma cautelosa dada a inexistência de ensaios clínicos aleatorizados especificamente desenvolvidos em populações de doentes com dislipidemia aterogénica<sup>15,19,25-27,50</sup>.

Surpreendentemente, o painel também não foi consensual relativamente aos efeitos benéficos dos fibratos nas complicações microvasculares dos doentes diabéticos, com apenas 59,4% dos inquiridos a votarem na zona de concordância<sup>7-9</sup>. No entanto, a evidência científica parece ser clara a este propósito, mostrando que o tratamento com fibratos melhora (ou atrasa o desenvolvimento de) a retinopatia e albuminúria<sup>43-46</sup>. Este resultado realça a importância da divulgação científica e da formação profissional contínua dos médicos em exercício, de forma a garantir a atualização do conhecimento e adequação das práticas clínicas à melhor evidência científica.

O algoritmo de tratamento proposto pela comissão científica foi baseado na literatura e nas respostas obtidas ao inquérito proposto. De forma geral, este algoritmo é concordante com as linhas de orientação da prática clínica discutidas acima no que diz respeito a: importância de um estilo de vida saudável como base fundamental da terapêutica; utilização de estatinas como fármaco antilipídico de primeira linha em indivíduos com risco de DCV elevado ou muito elevado; avaliação dos níveis de c-LDL como objetivo terapêutico primário; e revisão da terapêutica com estatinas, avaliação da adesão terapêutica e/ou associação de ezetimiba (ou inibidores de PCSK9) quando os objetivos de c-LDL não são alcançados<sup>19,25-28,50</sup>. A terapêutica de associação do fenofibrato à estatina é, como foi descrito acima, considerada em algumas linhas de orientação da prática clínica, embora não seja inequivocamente recomendada. Não obstante, a comissão científica considerou que a evidência reunida é já suficiente para justificar a recomendação desta associação terapêutica como a melhor alternativa disponível em situações de indivíduos com risco de DCV elevado ou muito elevado e dislipidemia aterogénica que persiste apesar de tratamento com estatinas<sup>40-46,48,49</sup>. Para além disso, o fenofibrato é o único fibrato aprovado pela Agência Europeia para o Medicamento (EMA) como um adjuvante da dieta ou outro tratamento/medida não farmacológica para hiperlipidemia mista em doentes com risco cardiovascular elevado, em conjugação com uma estatina, quando os níveis de triglicéridos e de c-HDL não estão

adequadamente controlados. Acresce que, ao contrário do gemfibrozilo, o fenofibrato não apresenta interações significativas com as estatinas, o que parece explicar o menor risco de eventos adversos musculares com a combinação fenofibrato+estatinas (em comparação com a combinação gemfibrozilo+estatinas)<sup>19</sup>.

O desenho e a aceitação de um algoritmo de tratamento para doentes com dislipidemia aterogénica é essencial para uniformizar a prática clínica e garantir que esta patologia é devidamente identificada e tratada, algo que deverá resultar na redução do risco residual de DCV e, consequentemente, na diminuição da morbidade e mortalidade associadas. De referir que um artigo de consenso recentemente publicado pela *Latin American Academy for the Study of Lipids* (Alalip) preconiza um algoritmo muito semelhante para o tratamento de doentes com dislipidemia aterogénica, com a diferença que, para além dos fibratos, considera também a possibilidade de adicionar ácidos gordos ómega-3 ao tratamento quando o objetivo de colesterol não-HDL não é atingido<sup>18</sup>.

## Conclusão

Os médicos portugueses que participaram neste estudo mostraram estar familiarizados com a importância da dislipidemia aterogénica no contexto do risco de DCV, particularmente no que diz respeito a: definição de dislipidemia aterogénica e sua associação com outras morbidades (nomeadamente de natureza metabólica); o facto de a dislipidemia aterogénica ser uma doença subdiagnosticada e, como tal, insuficientemente tratada; a relevância do c-LDL e colesterol não-HDL como indicadores de risco e objetivos terapêuticos; a importância de um estilo de vida saudável como elemento fundamental na terapêutica das dislipidemias; o papel das estatinas como terapia antilipídica de primeira linha em indivíduos com risco de DCV elevado ou muito elevado; e o reconhecimento de que a associação do fenofibrato às estatinas pode ser usada para tratar o risco CV residual associado à dislipidemia aterogénica em doentes diabéticos. No entanto, e não obstante a evidência disponível na literatura, é notória a existência de alguma incerteza relacionada com o papel desempenhado pelos TG como marcador de risco e na escolha terapêutica, bem como relativamente ao valor terapêutico dos fibratos no tratamento da dislipidemia aterogénica e na prevenção de complicações microvasculares em doentes diabéticos. Enquanto a primeira questão poderá estar relacionada com a maior relevância atribuída ao colesterol não-HDL quando comparado com os TG, o ceticismo relativamente aos fibratos parece estar essencialmente relacionado com a interpretação e valorização da evidência científica disponível.

Neste contexto, a comissão científica considera fundamental promover a sensibilização para a dislipidemia aterogénica e o risco de DCV associado, bem como a divulgação do conhecimento existente e a implantação de medidas com vista à correta identificação e tratamento adequado desta patologia. Assim, e com base na literatura existente e nas opiniões recolhidas neste estudo, a comissão científica propõe aqui um algoritmo de tratamento no qual se destaca a utilização de estatinas como terapêutica de

primeira linha, a avaliação dos níveis de c-LDL como objetivo de tratamento primário, o despiste do fenótipo de dislipidemia aterogénica e a associação de fenofibrato à terapêutica quando este se verifica. Espera-se que este algoritmo sirva como ponto de partida para uniformizar e melhorar a prática clínica relativa ao tratamento da dislipidemia aterogénica em Portugal e dessa forma melhorar os índices de morbidade e mortalidade associados à DCV.

## Conflitos de interesse

AMS recebeu honorários por palestras ou serviços de consultoria prestados a Amgen, AstraZeneca, Jaba-Recordati, Merck, Mylan, Novartis e Tecnimede. CA recebeu honorários por serviços prestados a Abbott, Amgen, Bial-Portela, JABA-Recordati, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Sanofi-Regeneron e Tecnimede. JSD recebeu honorários por palestras ou ensaios clínicos da Bial, Boehringer Ingelheim, JABA-Recordati, Merck Sharp & Dohme Portugal, Novo Nordisk, Novartis, Amgen, Sanofi e Tecnimede. PMS recebeu honorários por palestras ou consultoria da Bayer, JABA-Recordati, Merck Sharp & Dohme Portugal, Kowa Pharmaceuticals, Novartis, Daiichi Sankyo, Amgen, Sanofi-Regeneron e Tecnimede.

## Agradecimentos

Este estudo teve o apoio da Tecnimede e foi desenvolvido, supervisionado pela Springer Healthcare Communications que colaborou na escrita do artigo e foi responsável pela retribuição pecuniária à comissão científica e ao painel de peritos pelo seu contributo intelectual. A Tecnimede não teve qualquer influência no desenho, elaboração do inquérito, escolha dos membros do painel e interpretação dos resultados. Os autores gostariam de agradecer a Catarina L. Santos, que prestou assistência na redação médica, e a todos os profissionais que constituíram o painel multidisciplinar e que dispensaram algum do seu tempo para responder ao inquérito (Abílio Malheiro, António Ferreira, Carlos Catarino, Davide Carvalho, Diogo Cruz, Elisabete Rodrigues, Elsa Gaspar, Evangelista Rocha, Francisco Araújo, Isabel Nazaré Santos, Isabel Palma, João Porto, João Raposo, Jorge Dores, José Augusto Simões, José Augusto Varandas, José Mendonça, José Pereira de Moura, José Silva Nunes, Luís Andrade, Luísa Maria Sá, Manuela Fiúza, Manuela Silva Melo, Maria Helena Ramos, Mariana Monteiro, Mário Lázaro, Nelson Rodrigues, Paulo Santos, Pedro Monteiro, Pedro Von Hafe, Ricardo Fontes Carvalho, Roberto Palma Reis, Rui Carvalho e Vítor Ramalhinho).

## Referências

1. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators, 2017; OECD Publishing, Paris. doi: doi.org/10.1787/health\_glance-2017-en.
2. Instituto Nacional de Estatística. Causas de morte 2016. 2018. Disponível em: www.ine.pt.
3. Dahlöf B. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *Am J Cardiol.* 2010;105 1 SUPPL:3A–9A.
4. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74:396–410.
5. Mello e Silva A, Aguiar C. Dislipidemia aterogénica. *Rev Factores Risco.* 2015;38:99–104.
6. Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26.
7. Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 2016;65:1767–78.
8. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:1–11.
9. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:221–30.
10. Marques Da Silva P, Cardoso SM. Anomalias lipídicas persistentes em doentes tratados com estatinas: Resultados portugueses do estudo internacional de dislipidemia (DYSIS). *Rev Port Cardiol.* 2011;30:47–63.
11. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* 2017;266:158–66.
12. Fitch K, Bernstein SJJ, Aguilar MDD, et al. The RAND /UCLA Appropriateness Method User's Manual. Transformation. 2001:109. Disponível em: <http://www.rand.org>.
13. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, et al. Standardised method for reporting exercise programmes: Protocol for a modified Delphi study. *BMJ Open.* 2014;4:1–6.
14. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando Á, et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipidemia aterogénica. *Rev Española Cardiol.* 2014;67:36–44.
15. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl.* 2015;19:1–12.
16. Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis y Grupo Europeo de Expertos. Recomendaciones prácticas para el manejo del riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia aterogénica, con especial atención al riesgo residual. Adaptación española de un Consenso Europeo de Expertos. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2017;29:168–77.
17. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2016;18:C2–12.
18. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment. *Int J Cardiol.* 2017.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the Europea. *Atherosclerosis.* 2016;253:281–344.
20. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102 10 SUPPL.:319–35.
21. 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.
22. Brea Hernando ÁJ. Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: Colesterol no unido a lipoproteínas de alta

- densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2014;26(SUPP.1):3–6.
23. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, et al. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2016;28:265–70.
  24. Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJP, et al. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:130–4.
  25. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263–82.
  26. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia - Full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29–60.
  27. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract [Internet]*. 2017;23 Supplement 2:1–87.
  28. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 - Executive Summary. *J Clin Lipidol [Internet]*. 2014;8:473–88.
  29. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jul.
  30. Marques da Silva P, Duarte JS, von Hafe P, et al. Standardization of laboratory and lipid profile evaluation: A call for action with a special focus in 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines – Full report. *Atheroscler Suppl*. 2018;31:e1–12.
  31. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2013;61:427–36.
  32. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–33.
  33. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292–333.
  34. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy According to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: A contemporary population-based study. *Eur Heart J*. 2018;39:610–9.
  35. ClinicalTrials.gov. A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin. The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a First Major Cardiovascular Event. (REDUCE-IT). NCT01492361. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361>. Acesso 14/03/2018.
  36. ClinicalTrials.gov. Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatientS With Hypertriglyceridemia (STRENGTH). NCT02104817. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817>. Acesso 14/03/2018.
  37. ClinicalTrials.gov. Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patiENts With diabetes (PROMINENT). NCT03071692. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03071692>. Acesso 14/03/2018.
  38. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Aug;2:655–66.
  39. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:484–525.
  40. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–74.
  41. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849–61.
  42. Tsimihodimos V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Summarizing the FIELD study: lessons from a ‘negative’ trial.’. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2601–10.
  43. McKeage K, Keating GM, Bhatnagar D, et al. Fenofibrate: A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2011;71:1917–46.
  44. Rosenblit PD. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2012;14:112–24.
  45. Keating GM, Fenofibrate: . A review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:227–47.
  46. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6:9–20.
  47. The ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: Design and methods. *Am J Cardiol*. 2007; 99.(12).
  48. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4a):370–80.
  49. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57: 267–72.
  50. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9:S1–122.