



## Prevenção Primária de Cardiopatias Isquêmicas: medidas não medicamentosas e medicamentosas

Flávio Danni Fuchs\*

### Resumo

Apesar do discreto declínio de mortalidade em muitos países, cardiopatia isquêmica persiste como causa maior de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis. Neste fascículo, revisam-se as medidas não medicamentosas e medicamentosas indicadas para sua prevenção primária. Dieta saudável, com padrão mediterrâneo, pobre em sal, adequada às necessidades calóricas, abstenção do fumo, controle metabólico em pacientes com diabetes, com metformina em pacientes com diabetes tipo II, controle estrito da hipertensão e estatinas são as medidas indicadas. Ácido acetilsalicílico pode ser considerado em indivíduos de alto risco cardiovascular e baixo risco de sangramento. A implementação dessas medidas pode contribuir para a aceleração do declínio na incidência de cardiopatia isquêmica.

### Introdução

A cardiopatia isquêmica decorre de inadequado balanço entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de diminuída oferta de oxigênio (aterosclerose, trombose e espasmo coronarianos) ou de excessivo consumo de oxigênio (hipertrofia miocárdica, tireotoxicose). Delas, a predominante é aterosclerose coronariana, associada ou não a trombose. Por isso, a cardiopatia dela decorrente é referida como doença arterial coronariana (DAC). Na prática médica, cardiopatia isquêmica é sinônimo de DAC. Isquemia proveniente de outras etiologias (estenose aórtica, por exemplo) é reconhecida como manifestação dessas condições.

Essa doença crônica tem origem multifatorial, manifestando-se em indivíduos adultos, usualmente a partir dos 40 anos. Em conjunto com doenças cerebrovasculares e arteriais de outros territórios, as doenças cardiovasculares são a maior causa de morte nos países desenvolvidos e também no Brasil.<sup>1</sup>

O processo fisiopatológico central de DAC é a aterosclerose coronariana. Ateromas se desenvolvem por muitos anos, permanecendo assintomáticos em muitos indivíduos. A manifestação clínica mais benigna de DAC é a angina de peito. Ali há resposta vasodilatadora insuficiente à demanda contrátil aumentada, geralmente por esforços dinâmicos (caminhar, correr, subir escadas). Decorre de doença endotelial em vasos com aterosclerose, devido à insuficiente liberação de óxido nítrico. A isquemia

à jusante determina isquemia e dor, tipicamente aliviada pelo repouso.

A doença endotelial crítica se exterioriza por lesão vascular e promoção de trombose. Nessas situações, há muitas vezes oclusão trombótica de coronárias, com isquemia tecidual grave. Suboclusões geralmente determinam angina instável, situação em que há dor em repouso, mas sem elevação significativa de marcadores de lesão tecidual (idealmente troponina dosada por métodos ultrasensíveis). Suboclusões graves podem também se expressar por infarto do miocárdio, com elevação de marcadores, mas sem elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Nesses casos, há necrose subendocárdica. Por fim, oclusões coronarianas completas provocam infartos transmuralis, reconhecidos pela elevação do segmento ST no ECG. Angina instável e infarto sem supradesnível do segmento ST são classificadas como síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST, ao passo que infarto transmural é reconhecido como síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST. Além de angina e infarto, todas as demais síndromes cardiológicas podem decorrer de DAC: insuficiência cardíaca, arritmias, síncope, choque cardiogênico e morte súbita.

A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível empregar fármacos ou outras medidas em indivíduos livres da doença – prevenção primária – com intuito de evitar sua ocorrência. Para tanto, controlam-se seus fatores de risco. Em segundo lugar, tratam-se mani-

\* Flávio Danni Fuchs é Médico pela UFRGS, Doutor em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS. Livre-docente em Medicina: Cardiologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Atua como Professor Titular de Cardiologia na Faculdade de Medicina da UFRGS. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/5486280310533660>>

festações clínicas de DAC, como anginas estável e instável, infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca, choque, síncope e manejo da morte súbita. E, por fim, tenta-se evitar a recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica – prevenção secundária.

Aqui são apresentadas as medidas indicadas para a prevenção primária de DAC.

Características associadas com probabilidade aumentada de desenvolver DAC foram identificadas em inúmeros estudos de coorte realizados em países desenvolvidos. O clássico exemplo é o estudo de Framingham, conduzido há mais de 60 anos na cidade de mesmo nome, no estado de Massachusetts, Estados Unidos. Há convergência desses estudos na identificação de fatores de risco maiores, que no seu conjunto explicam mais de 90% da incidência de DAC (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores de risco coronarianos

Idade
História familiar
Hipertensão arterial sistêmica
Obesidade
Tabagismo
Diabetes
Dislipidemias

O escore de Framingham foi desenvolvido para prever a incidência de DAC pelo conjunto de fatores de risco maiores. Mais recentemente foi desenvolvido o escore de risco cardiovascular, com a inclusão de outras coortes, além da de Framingham.<sup>2</sup> Também se inclui o acidente vascular cerebral (AVC) como desfecho, além de DAC. Além dos fatores de risco apontados no Quadro 1, identificou-se o risco da raça negra. Aplicativos para computadores <<http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>> e *smartphones* calculam o risco de apresentar um evento cardiovascular maior em 10 anos.

A prevenção primária de DAC e doença cardiovascular (DCV) como um todo passa pelo controle de seus fatores de risco maiores. Para tanto, são recomendadas mudanças de estilo de vida, principalmente dietas e exercícios físicos, e abstenção do hábito de fumar. Não existem ensaios clínicos que investiguem exclusivamente o impacto de redução de fumo sobre a incidência de DAC. Evidências obtidas em estudos de coorte demonstraram que a cessação do hábito de fumar diminui progressivamente o risco de desenvolver a doença.

A seguir se apresentam as medidas não medicamentosas e medicamentosas indicadas para a prevenção primária de DAC e DCV em geral.

## Fundamentos para a seleção de condutas

### Dietas

Abordagens nutricionais têm grande destaque entre as recomendações não medicamentosas para prevenir doenças em geral e, em particular, as cardiovasculares. Dietas pobres em gorduras saturadas e colesterol se incorporaram à cultura de sociedades ocidentais.

Diretrizes indicam dietas pobres em colesterol e gorduras saturadas para a prevenção de DAC.<sup>3</sup> A indicação é fundamentada em discreto efeito redutor do colesterol sérico e LDL-C. Meta-análise<sup>4</sup> recente não identificou redução de mortalidade total e cardiovascular em ensaios clínicos de restrição de gorduras saturadas. Houve redução na incidência de eventos cardiovasculares, especialmente em dietas que substituíram gorduras saturadas por poli-insaturadas. Também se recomenda a redução (ou até a abolição) da ingestão de gorduras trans, nome dado a óleos vegetais hidrogenados. Na forma sólida, aumentam a eficiência na conservação de alimentos, estando presentes em sorvetes, margarinas, bolachas e outros. Apesar da evidência de associação com risco cardiovascular aumentado, não há ensaio clínico que demonstre a eficácia de dietas pobres nessas gorduras na prevenção de DCV.

Por outro lado, há evidências provindas de estudos randomizados de que algumas dietas têm importante efeito sobre fatores causais de cardiopatia isquêmica, independentemente de seu efeito sobre lipídeos séricos, como a dieta DASH para pacientes hipertensos. Dieta com restrição de carboidratos também se demonstrou mais eficaz do que dieta pobre em gordura para diminuir peso, adiposidade e melhorar o perfil lipídico em ensaio clínico randomizado.<sup>5</sup> Há duas dietas baseadas na dieta do Mediterrâneo que se mostraram eficazes na prevenção de DAC em ensaios clínicos de boa qualidade. Há duas dietas baseadas na dieta do Mediterrâneo que se mostraram eficazes na prevenção de DAC em ensaios clínicos de boa qualidade.

O estudo Lyon demonstrou que a dieta do Mediterrâneo foi eficaz para promover a prevenção secundária de cardiopatia isquêmica.<sup>6</sup> Os componentes centrais da dieta testada foram óleo de oliva, usado para a preparação da comida e tempero de saladas, consumo frequente de frutas, verduras e legumes e mais peixe do que carnes de porco, gado e cordeiro. Margarina à base de óleo de canola (com constituição aproximada à do óleo de oliva)

era fornecida gratuitamente ao grupo de dieta. O grupo controle recebia recomendação para seguir dieta restrita em gorduras saturadas. Ao fim de seguimento médio de 46 meses, houve redução de pelo menos 50% na incidência de diversos desfechos primordiais nos participantes alocados à dieta do Mediterrâneo, como infarto fatal e não fatal, AVC, insuficiência cardíaca e angina.

O estudo PREDIMED<sup>7</sup> comparou a dieta do mediterrâneo com dieta empobrecida em gorduras na prevenção primária de DCV. As dietas eram similares às testadas no estudo de Lyon. Adicionalmente, os alocados à dieta do Mediterrâneo foram randomizados para receber 50 g adicionais de óleo de oliva extravirgem ou 30 gramas de grãos (15 g de nozes, 7,5 g de amêndoas e 7,5 g de avelãs). Esses dois subgrupos, independentemente do tipo de suplementação, tiveram, ao fim de 4,8 anos em média, redução de aproximadamente 30% na incidência de desfecho composto por infarto do miocárdio, AVC e morte cardiovascular.

A restrição de ingestão de sal, indicada para o controle de hipertensão, associou-se com redução de incidência de doença cardiovascular em meta-análise de ensaios clínicos randomizados.<sup>8</sup> A dificuldade é seguir dietas hipossódicas, dada à presença de sal como conservante de muitos alimentos. Em estudo de efetividade clínica, há evidências de que a recomendação reiterada de diminuir a quantidade de sal ingerida associa-se com redução relevante da pressão arterial ao fim de dois anos.<sup>9</sup>

## Exercício

A prática regular de exercícios físicos é costumeiramente vista como saudável, particularmente para prevenir DCV. Não há, no entanto, qualquer ensaio clínico randomizado que tenha demonstrado a efetividade dessa medida na prevenção de DCV em pacientes sem diabetes. Em pacientes com diabetes, a prática de exercícios foi parte de intervenção multifatorial no estudo *Look Ahead*.<sup>10</sup> Os participantes foram instruídos a praticar pelo menos 175 minutos por semana de atividade física moderada. A despeito de ter ocorrido efeito favorável em indicador de condicionamento físico, não houve qualquer benefício na prevenção de eventos cardiovasculares. Esses achados também são contrários à ideia de que efeitos benéficos do exercício sobre fatores de risco, como obesidade, hipertensão arterial e lipídeos, se traduziriam por prevenção de DCV. O próprio efeito sobre esses mediadores não está claramente demonstrado. Por fim, a associação entre a prática de exercícios físicos e a menor incidência de DCV em estudos observacionais é sensível a incontornável viés

de confusão: o de que indivíduos que se exercitam, o fazem por serem mais saudáveis.

## Controle da obesidade

A efetividade da redução do peso com dieta na prevenção de DCV foi testada somente no bem planejado ensaio clínico *Look Ahead*,<sup>10</sup> de longo seguimento (mediana de 9,6 anos, sendo interrompido por futilidade) e conduzido em indivíduos com diabetes e obesidade. Houve redução de peso mais acentuada no grupo submetido à intervenção dietética (8% a mais do que no de controle ao fim do primeiro ano, reduzindo-se progressivamente a 2,5% no nono ano). Não houve qualquer efeito na prevenção de eventos cardiovasculares morbidos e fatais.

A eficácia de sibutramina, fármaco anorexígeno, na prevenção de doença cardiovascular foi testada em somente um ensaio clínico de boa qualidade.<sup>11</sup> Além de obesidade, os participantes tinham DCV prévia, diabetes ou ambos. A incidência de desfecho composto por infarto ou AVC não fatal, morte cardíaca reanimada ou morte cardiovascular foi de 11,4% nos tratados com sibutramina e de 10,0% nos tratados com placebo (risco relativo = 1,16; IC95%: 1,03 a 1,31). Outros fármacos com presumível efeito benéfico na obesidade não foram testados em ensaios clínicos quanto a seu efeito preventivo de doença cardiovascular.

## Controle de diabetes melito

A expectativa de que medidas não medicamentosas e medicamentosas para controle de diabetes se traduzissem em prevenção de desfechos micro e macrovasculares tem sido frustrante, particularmente na prevenção de DCV em pacientes com diabetes tipo 2. No diabetes tipo 1, há somente o estudo DCCT, que no curto prazo não demonstrou benefício do tratamento intensivo com insulina na prevenção de DCV. Em seguimento de 17 anos, no entanto, demonstrou-se que o controle metabólico intensivo por 6 anos promoveu redução do risco de infarto e AVC não fatais e mortalidade por DCV em 57% ( $P=0,02$ ).<sup>12</sup> Ao fim de 27 anos de seguimento, identificou-se discreta diminuição de mortalidade por qualquer causa nos pacientes que tinham sido tratados intensivamente.<sup>13</sup> Entre os quatro grandes ensaios clínicos randomizados de melhor controle que avaliaram a efetividade do controle intensivo de tipo 2 em prevenir DCV – UKPDS 33 e 34<sup>14,15</sup>, VADT<sup>16</sup>, ADVANCE<sup>17</sup> e ACCORD<sup>18</sup> – houve evidência consistente na redução de DCV somente no UKPDS, particularmente em pacientes com obesidade tratados com metformina.<sup>15</sup> Em novo seguimento do ACCORD, demonstrou-se aumento de mortalidade por qualquer causa.<sup>19</sup> A maior

mortalidade nesse estudo foi associada à abordagem hipoglicemiante mais intensiva (redução de hemoglobina glicada a menos de 6%). Prevenção de infarto foi identificada em mais recente seguimento do mesmo estudo.<sup>20</sup> No seguimento de longo prazo do estudo VADT, identificou-se discreto benefício na prevenção de desfecho composto por múltiplos eventos cardiovasculares.<sup>21</sup> Diversos estudos de fármacos isolados, que incluíram novos agentes e avaliaram o controle metabólico, não identificaram tendência consistente de prevenção de DCV.

### Controle de hipertensão arterial

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial destaca-se como a mais eficaz entre as intervenções medicamentosas preventivas de DCV como um todo, incluindo DAC. O benefício foi demonstrado em mais de 70 ensaios clínicos randomizados. A intensidade do benefício – redução de 25% na incidência de DAC e 37% na incidência de AVC para cada 10 mmHg de PA sistólica ou 5 mmHg de PA diastólica reduzidas pelo tratamento – correspondeu à redução do risco estimado pelos estudos de coorte.<sup>22</sup> Diuréticos, particularmente clortalidona, são os agentes demonstradamente mais eficazes como primeira opção.

### Hipolipemiantes

A consistente associação entre colesterol e LDL-C elevados e HDL-C baixo com a incidência de DAC transformou-os em natural alvo terapêutico. Além das intervenções dietéticas, diversos grupos de fármacos com efeito hipolipemiante foram desenvolvidos. Muitos deles foram incorporados a diretrizes e à prática profissional com a presunção de que o efeito favorável sobre lipídeos se traduziria por correspondente redução na incidência de DCV. Mais do que recomendações técnicas, transformaram-se em cultura popular, como o reconhecimento leigo da existência de um bom e um mau colesterol.

Antigos ensaios clínicos com desfechos primordiais falharam em demonstrar a eficácia de diversos fármacos hipolipemiantes (ou capazes de elevar HDL) na prevenção de DAC ou DCV. Colestiramina, fármaco de difícil emprego devido a efeitos adversos, mostrou discutível eficácia em prevenção secundária. Fibratos, como o clofibrato, foram inertes na prevenção de DAC, mesmo reduzindo colesterol total e triglicerídeos. Em alguns estudos houve, paradoxalmente, elevação na incidência de mortalidade por qualquer causa.

### Estatinas

Em antigos ensaios clínicos de qualidade (4S, WOSCOPS, AFCPS/TexCAPS), a demonstração de que estatinas eram capazes de promover a prevenção secundária

e primária de DAC pareceu confirmar a hipótese do colesterol, pois aquelas o reduziam consistentemente. Os mecanismos de ação que levam a essa eficácia, no entanto, podem ser outros, abrigados genericamente sob a denominação de efeitos pleiotrópicos. Dois deles são destacados: o anti-inflamatório e o anti-hipertensivo.

Estudo que pretendeu demonstrar o efeito anti-inflamatório<sup>23</sup> só incluiu pacientes com evidência de atividade inflamatória (PCR superior a 2 mg/dl), faltando investigar a eficácia em indivíduos sem tal característica. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que boa parte do efeito protetor de estatinas pode ser explicada pelo efeito hipotensor.<sup>24</sup>

Revisões sistemáticas restritas à prevenção primária demonstraram que estatinas reduziram em 30% (IC95%: 19% a 39%) a mortalidade por DAC e em 12% (IC95%: 4% a 19%) a mortalidade total. A redução de risco foi similar entre gêneros, diferentes faixas etárias e presença de diabetes.<sup>25,26</sup> Apesar de consistente, o benefício relativo não se traduz por relevante benefício absoluto em pacientes de baixo risco cardiovascular, resultando em NNT (número de pacientes que necessita ser tratado por determinado período de tempo para prevenir ou curar um evento) de grande magnitude. A mais recente diretriz norte-americana de prevenção cardiovascular apresentou importantes mudanças de recomendações em relação às prévias.<sup>27</sup> Manteve-se a indicação de estatinas para adultos com doença cardiovascular (prevenção secundária) e LDL-C superior a 190 mg/dl e pacientes com diabetes. Na ausência dessas condições, o uso de estatinas foi indicado para indivíduos com 40 a 75 anos com risco cardiovascular de pelo menos 7,5% em 10 anos. O risco cardiovascular é calculado pelo escore de risco anteriormente comentado.

A nova diretriz também deixou de recomendar alvos terapêuticos guiados por níveis séricos de colesterol e LDL-C, bem como sua redução tão intensa quanto possível. Recomendou doses altas ou moderadas de estatina para indivíduos em diferentes categorias de risco. Há poucos estudos comparativos entre estatinas quanto à eficácia na prevenção de DCV, nos quais em geral se avaliaram os resultados de diferentes intensidades de doses dos representantes, prática típica do viés corporativo.<sup>28</sup> Em doses comparáveis, não há evidência de superioridade de qualquer representante sobre sinvastatina, não se justificando a avassaladora preferência por representantes mais novos.

### Outros hipolipemiantes

Além de estatinas, desenvolveram-se novos fármacos com potente efeito benéfico sobre lipídeos. Revisão sobre o tema<sup>22</sup> demonstrou que *torcetrapib* e congêneres, fármacos

capazes de aumentar de 50 a 100% os valores de HDL-C, foram inertes na prevenção de DAC em diversos ensaios clínicos de boa qualidade. Além do efeito sobre HDL-C, esses fármacos reduziram LDL-C adicionalmente ao efeito de estatinas, o que também não promoveu a redução da incidência de DAC. Fenofibrato, novo representante dos fibratos, foi ineficaz na prevenção de DAC em pacientes com diabetes.<sup>29</sup>

Ezetimiba, o hipolipemiante mais recentemente introduzido, conquistou importante participação no mercado, em associação com sinvastatina. Entretanto, não foi avaliado em ensaio clínico randomizado quanto à capacidade de prevenir DAC. Foi testado somente em ensaio clínico de prevenção secundária, em pacientes com infarto recente.<sup>30</sup> A eficácia foi marginal, com redução de 2% ao cabo de 7 anos de um desfecho composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio, angina instável, revascularização coronariana e AVC, denotando futilidade.

Cabe comentar os efeitos de niacina, o mais antigo hipolipemiante. Em antigo e clássico estudo de prevenção secundária de DAC, o *Coronary Drug Project*, niacina foi a única entre diversos fármacos testados que reduziu discretamente a incidência de infarto não fatal<sup>31</sup> e mortalidade por qualquer causa.<sup>32</sup> Por ser medicamento mal tolerado (rubor facial, principalmente), desenvolveram-se duas apresentações de liberação lenta de niacina, que promoviam redução de alguns efeitos adversos. Ambas foram comparadas com placebo em adequados ensaios clínicos.<sup>33,34</sup> A despeito de promoverem efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico (aumentando HDL-C e diminuindo colesterol e LDL-C), mostraram-se inertes na prevenção de desfechos cardiovasculares. Adicionalmente, provocaram efeitos adversos maiores. Com esses achados, niacina juntou-se ao grande grupo de fármacos hipolipemiantes desprovidos de efeito sobre desfechos primordiais. A dissociação de eficácia no *Coronary Drug Project* e nos ensaios clínicos mais recentes poderia ser eventualmente explicada por efeito diverso das apresentações farmacêuticas sobre a pressão arterial, hipótese que dificilmente será testada.

## Outros fármacos

Ácido acetilsalicílico, vitaminas, antioxidantes e terapia de reposição hormonal têm sido preconizados

na prevenção de eventos cardiovasculares, objetivos que foram avaliados por estudos de boa qualidade.

**Ácido acetilsalicílico:** inúmeros ensaios clínicos avaliaram a eficácia desse agente na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica, AVC e doença cardiovascular. Na prevenção primária, meta-análise<sup>35</sup> identificou eficácia, particularmente para a prevenção de DAC, mas com muito pequeno benefício absoluto: para indivíduos com risco absoluto basal de 0,5%/ano, o NNT foi de 2500, e para risco basal de 2%/ano, o NNT caiu para 410. Por outro lado, aumentou sangramento gastrointestinal e extracraniano (0,10% vs. 0,07% por ano).

Análises de seguimento de mais longo prazo de muitos desses estudos identificaram provável efeito protetor contra neoplasias, mais especificamente colorretal. Nova e extensa meta-análise<sup>36</sup> investigou a eficácia na prevenção primária de doença cardiovascular e câncer, bem como na incidência de sangramento em geral. O benefício absoluto de prevenção de eventos primordiais e de riscos para diferentes sangramentos estão apresentados no Quadro 2. Os benefícios na prevenção de câncer são marginalmente significativos. Encontram-se em andamento diversos estudos que deverão contribuir para avaliar a eficácia por faixa etária e na presença de diabetes. A decisão de empregar ácido acetilsalicílico em indivíduos saudáveis deveria considerar simultaneamente o perfil de risco para doença cardiovascular, câncer e sangramento.<sup>37</sup>

**Vitaminas antioxidantes e ácido fólico:** Nos anos 1990, sugeriu-se que esses agentes preveniriam cardiopatia isquêmica por inibir oxidação da forma mais aterogênica de LDL-colesterol e reduzir níveis de homocisteína, além de preservar função endotelial. Mais recentemente, ensaios clínicos randomizados, envolvendo grande número de participantes, falharam em demonstrar qualquer efeito preventivo de eventos cardiovasculares, até aumentando a incidência em algumas situações.<sup>38-40</sup>

**Terapia de reposição hormonal:** entre os objetivos de seu emprego estava a prevenção de DAC. A quase totalidade de mais de 20 estudos observacionais que investigaram esse tópico mostrou efeito protetor da intervenção, atribuído à modificação favorável no perfil lipídico. Ensaios clínicos de prevenção secundária<sup>41</sup> e primária<sup>42</sup>, demonstraram aumento de incidência de eventos cardiovasculares, a despeito de efeitos benéficos sobre lipoproteínas.

Quadro 2. Eficácia e riscos de ácido acetilsalicílico na prevenção primária (número de pacientes com prevenção ou risco por 100.000 tratados) (adaptado da referência 37)

Mortalidade total	DCV total	Morte por câncer colorretal	Sangramento total	Sangramento maior	Sangramento gastrointestinal	AVC hemorrágico
33 a 46	60 a 84	34	99 a 178	46 a 49	68 a 117	8 a 10

**Óleos de peixes:** estudos ecológicos e de coorte geraram a hipótese de que a ingestão de peixes marinhos ricos em gordura poli-insaturadas, em especial ácido eicosapentanoico (EPA), preveniria doença isquêmica coronariana. Ensaios clínicos iniciais reforçaram essa expectativa, mas logo foram seguidos por outros com resultados negativos. Meta-análise de 48 ensaios clínicos e 41 estudos de coorte demonstrou ausência de benefício com a suplementação de ácido graxo ômega-3 em redução de morte, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral.<sup>43</sup>

#### Sumário das condutas na prevenção primária de cardiopatia isquêmica

- A **dieta do Mediterrâneo** é comprovadamente eficaz para prevenir cardiopatia isquêmica, particularmente se enriquecida por óleo de oliva e grãos (dieta Predimed).
- As evidências em favor da **dieta hipossódica** são menos consistentes, mas promove a redução da pressão arterial, que é importante fator de risco para DCV.
- Apesar de faltarem ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte evidenciaram que o **abandono do ato de fumar** se acompanha de relevante redução na incidência de cardiopatia isquêmica.
- **Exercícios físicos** se associam à ideia de saúde, mas há somente um ensaio clínico em que a prática regular de atividade física foi testada quanto à prevenção de DCV em pacientes com diabetes, mostrando-se inerte para esse fim. Seus efeitos sobre pressão arterial e outros mediadores de DCV são, pelo menos, discutíveis.
- **Controle de dietético da obesidade** possivelmente promova a redução de cardiopatia isquêmica, mas não há ensaios clínicos que tenham demonstrado essa efetividade. Além disso, há baixa efetividade ao longo prazo de dietas para promover a redução de peso. Entre os fármacos, somente **sibutramina** foi testada quanto à prevenção de doença cardiovascular em ensaio clínico randomizado, mostrando-se deletéria em pacientes com diabetes ou doença cardiovascular prévia. Assim, justifica-se sua absoluta contra-indicação nesses pacientes e, por analogia, sua pelo menos relativa contra-indicação na ausência dessas condições.
- O **controle intensivo do diabetes** com insulina mostrou-se eficaz para a prevenção de DCV em pacientes com diabetes tipo I. O mesmo não ocorreu em pacientes com diabetes tipo II, mesmo sob uso de insulina e outros antidiabéticos. A tentativa de reduzir a hemoglobina glicada abaixo de 6% promoveu aumento de mortalidade total. Metformina se destaca como antidiabético capaz de promover a prevenção de DCV.
- O **controle da hipertensão arterial**, particularmente com fármacos, destaca-se como a medida isolada com

mais consistente evidência de eficácia. Diuréticos são os fármacos de primeira linha.

- Entre hipolipemiantes, só **estatinas** são demonstradamente eficazes em prevenir DCV em pacientes com risco cardiovascular aumentado. Não há vantagens de alguma estatina em particular, podendo-se escolher representantes genéricos, como sinvastatina, com vistas a diminuir a relação de custo/efetividade.
- **Ácido acetilsalicílico** tem comprovada eficácia em reduzir a incidência de DCV, porém com benefício muito pequeno na prevenção primária. Como se acompanha de risco aumentado de sangramento, só deve ser considerado em pacientes de alto risco cardiovascular.
- Vitaminas, antioxidantes, terapia de reposição hormonal e óleos de peixe são inertes na prevenção de DCV.

## Prescrição

### Estatinas

Fluvastatina, lovastatina e sinvastatina, com menor meia-vida, são administradas em dose única ao deitar, recomendação que visa maior efetividade na inibição da enzima HMG-CoA redutase. Atorvastatina e rosuvastatina, com meia vida mais longa, podem ser empregadas em qualquer horário, preferencialmente pela manhã. A biossíntese de colesterol se dá mais à noite e pela manhã, justificando os horários de administração. Não há estudos com desfechos clínicos, validando o esquema de administração de estatinas.

As doses de estatina foram divididas pelo seu efeito sobre LDL-C: baixa intensidade (até 30%), moderada intensidade (30 a 50%) e alta intensidade (mais de 50%). No primeiro caso, estão fluvastatina 40 mg e sinvastatina 10 mg; no segundo, atorvastatina 10 mg, fluvastatina 60-80 mg, lovastatina 30-40 mg e sinvastatina 20-40 mg; no último grupo, atorvastatina 20-80 mg, sinvastatina 80 mg e rosuvastatina 20 mg. Meta-análise em que se comparou o efeito de diferentes doses de estatina na prevenção de eventos encontrou discreta superioridade com regimes de alta intensidade. A maior parte do efeito foi obtida com doses intermediárias, como sinvastatina 40 mg, não se justificando o emprego dos representantes mais novos e mais potentes devido ao alto custo e maior potencial de elevar transaminases.

### Ácido acetilsalicílico

Não há estudos comparativos com desfechos primordiais sobre diferentes doses. Estudos mais antigos, especialmente de prevenção secundária, utilizaram doses mais altas, mas a maioria empregou entre 75 mg e 120 mg por

dia. No Brasil, está consolidada a dose de 100 mg. Doses inferiores às analgésicas associam-se a menor probabilidade de irritação e sangramento gastrointestinal. Há muitas apresentações de ácido acetilsalicílico tamponado e de liberação entérica, propagandeadas como formas farmacêuticas que produzem menor irritação gastrointestinal. Parece menos importante retardar a absorção gástrica, pois os efeitos decorrem da inibição sistêmica da ciclo-oxigenase. Faltam, no entanto, estudos de longo prazo, randomizados, comparando as diferentes apresentações quanto à eficácia protetora gástrica.

### Anti-hipertensivos

Seus esquemas de administração serão discutidos em texto específico.

## Seguimento

Efeitos desejados de estatinas não são mais avaliados por alvos terapêuticos, como níveis séricos de LDL-C e colesterol. Com sua prescrição, o intuito é promover a redução de eventos cardiovasculares. O mesmo se aplica a ácido acetilsalicílico.

Estatinas são bem toleradas. Nos grandes ensaios clínicos, a taxa de ocorrência de efeitos adversos foi similar à do placebo, incluindo aqueles que estudos menores e observacionais sugerem ser devidos a estatinas, particularmente sintomas musculares e risco de fraturas. No estudo Júpiter,<sup>44</sup> pacientes alocados no grupo de rosuvastatina mostraram incidência similar à do placebo com relação a rabdomiólise (0,1%) e fraturas (HR=1,06; IC95%: 0,88 a 1,28; P=0,53). Taxas similares foram descritas no estudo HPS,<sup>45</sup> que comparou sinvastatina 40 mg a placebo. Afirma-se que efeitos adversos podem ser menos frequentes nos ensaios clínicos devido à seleção de pacientes que se dispõem a participar. Cabe, no entanto, considerar que em estudos observacionais a frequência de eventos adversos pode ser devida ao efeito nocebo. Estatinas estão associadas ao desenvolvimento de diabetes em pequena proporção de pacientes. Em meta-análise de 13 ensaios clínicos com estatina, usada em mais de 90.000 pacientes, o risco relativo foi de 1,09 (1,02 a 1,17) para o desenvolvimento de diabetes.<sup>46</sup> O risco absoluto foi

muito baixo, avaliado pelo número de pacientes que é necessário tratar para se detectar dano – NND: 255 pacientes em uso de estatina por quatro anos. Mesmo se houvesse consequência clínica, seria grandemente sobrepujada pelos benefícios demonstrados em ensaios clínicos randomizados.

Há muitas interações descritas com estatinas, mas poucos fármacos são usados conjuntamente. Recomenda-se maior cuidado com fármacos que possam potencializar o risco de rabdomiólise, como colchicina, genfibrozila e rifampicina.

Alguns efeitos indesejáveis de ácido acetilsalicílico, como salicilismo, não ocorrem em prevenção primária, pois dependem de doses anti-inflamatórias. Outros, tóxicos e irritativos, são menos frequentes, devido às baixas doses atualmente recomendadas, mas há aumento de sangramentos menores e extracranianos mesmo com essas doses.

## Conclusão

Dieta saudável – rica em vegetais, laticínios, pobre em sal, adequada às necessidades calóricas, com padrão de dieta do Mediterrâneo, especialmente enriquecida com óleo de oliva ou grãos (nozes, castanhas) – consiste na abordagem dietética preventiva da cardiopatia isquêmica e doença cardiovascular como um todo. Abster-se do fumo é obrigatório. Entre os fármacos, estão fortemente indicados aqueles utilizados para o controle da hipertensão arterial, com destaque para diuréticos. Estatinas são os únicos fármacos originalmente hipolipemiantes com eficácia demonstrada na prevenção de DCV. O benefício absoluto justifica seu emprego em indivíduos com risco cardiovascular superior a 7,5% em 10 anos ou com diabetes. Ácido acetilsalicílico pode ser considerado em indivíduos de alto risco, mas os benefícios são marginais e têm que ser contrabalançados com o risco de sangramento. Pacientes com diabetes tipo I se beneficiam de controle metabólico intensivo. Esses benefícios são menos evidentes em pacientes com diabetes tipo II, destacando-se nesse caso o papel de metformina. O conjunto dessas medidas, em particular a diminuição da proporção de fumantes e o melhor controle da pressão arterial, deve estar contribuindo para as taxas declinantes de cardiopatia isquêmica em muitos países.

## Referências bibliográficas

- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-1961.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, 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. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S49-73.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular

- risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2):S76-99.
4. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Smith George D. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library* Issue 7, 2015 Art. No. CD011737.
  5. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 309-318.
  6. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
  7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.
  8. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378:380-382.
  9. Riegel G, Moreira LB, Fuchs SC, Gus M, Nunes G, Correa V Jr, et al. Long-term effectiveness of non-drug recommendations to treat hypertension in a clinical setting. *Am J Hypertens* 2012; 25:1202-1208.
  10. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-154.
  11. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363 :905-917.
  12. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al; Diabetes Control and Complications Trial 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: 2643-2653.
  13. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45-53.
  14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
  16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
  17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
  18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545-2559.
  19. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 818-828.
  20. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Booth GL; ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384 (9958):1936-1941.
  21. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372:2197-2206.
  22. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M. Proof of concept in cardiovascular risk: the paradoxical findings in blood pressure and lipid abnormalities. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 437-442.
  23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
  24. Correa V Jr, Fuchs FD, Moreira LB, Gerhardt M, Fuchs SC, et al. Blood pressure-lowering effect of simvastatin: a placebo-controlled randomized clinical trial with 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 62-67.
  25. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376-2384.
  26. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769-1781.
  27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-45.
  28. Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, da Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients, *Int J Cardiol* 2013; 166:431-439.

29. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17):1563-1574.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
31. Coronary Drug Project. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231(4): 360-381.
32. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-1255.
33. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-2267.
34. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-212.
35. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678):1849-1860.
36. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-253.
37. Stegeman I, Bossuyt PM, Yu T, Boyd C, Puhan MA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. a benefit and harm analysis. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0127194.
38. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-1577.
39. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-2133.
40. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-2036.
41. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
43. Hooper L, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Ness A, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD003177.
44. Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ, Solomon DH, Ridker PM. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:171-177.
45. Heart Protection Study Collaborative Group. MEC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
46. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

*Elaboração, distribuição e informações:*

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil  
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.  
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.  
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org  
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

*Coordenação editorial:*

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

*Revisão técnica:*

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

*Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:*

All Type Assessoria Editorial Ltda.



