

CAPÍTULO 5

MÉTODOS DE TRATAMENTO INTEGRADOS NO CUIDADOS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: A IMPORTÂNCIA DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Alessandra de Oliveira Vilaça Gurian;
Aline Eneida Lima Teles;
Amauri Bozi;
Christiane Kobayashi Mantovi;
Fábio Gonzaga Moreira;
Francisca Maria Araújo da Silva;
Lucas Brandão Gonçalves;
Thammy Lethicia de Sousa Silveira;
Themis Borche da Silva;
Priscilla Vicente Lista.

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com um impacto significativo na saúde pública e nos sistemas de saúde. Nesse contexto, a prevenção primária e secundária desempenha um papel relevante na redução da incidência e da gravidade dessas doenças. A prevenção primária das DCVs envolve a adoção de medidas para evitar o desenvolvimento dessas doenças em indivíduos que ainda não apresentam sintomas. Isso inclui a promoção de estilos de vida saudáveis, como uma dieta equilibrada, a prática regular de atividade física, a cessação do tabagismo e a moderação do consumo de álcool. Além disso, o controle de fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e obesidade, desempenha um papel fundamental na prevenção primária. A prevenção secundária, por sua vez, se concentra em impedir a progressão da doença e reduzir o risco de complicações em indivíduos que já foram diagnosticados com uma condição cardiovascular. Isso geralmente envolve o tratamento adequado de condições subjacentes, como hipertensão e diabetes, e o uso de medicamentos para reduzir o risco de eventos cardiovasculares, como anti-hipertensivos, estatinas e antiplaquetários. Além disso, a reabilitação cardíaca e programas de estilo de vida são importantes na prevenção secundária, ajudando os pacientes a recuperar sua saúde cardiovascular e a evitar futuros problemas.

Palavras-chave: Prevenção primária. Prevenção secundária. Fatores de risco cardiovasculares. Estilo de vida saudável. Reabilitação cardíaca.

1. INTRODUÇÃO

Saúde e bem-estar sempre foram uma das principais preocupações da humanidade. Porém, essa preocupação é constantemente desafiada por doenças. Embora algumas destas doenças sejam fatais, outras podem ser curadas ou ter seus impactos negativos minimizados quando diagnosticadas precocemente. As doenças que desafiam o bem-estar de um organismo podem ser divididas em duas categorias principais com base no seu agente. As doenças transmitidas por agentes infecciosos, como vírus e bactérias, são conhecidas como doenças transmissíveis, enquanto outras as que não têm causas infecciosas são conhecidas como doenças não transmissíveis (DNT), resultantes de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais. As DNT representam uma taxa média de mortalidade de 40 milhões/ano, o que corresponde a 70% das mortes globais¹.

As doenças cardiovasculares (DVC) causam uma média de 17,7 milhões de mortes/ano – o que significa 44% das mortes por DNT –, sendo uma das causas de morte que mais exigem investigação sobre prevenção. As DCV formam um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos que constituem a causa de morte mais significativa em todo o mundo. Apesar da taxa crítica de mortalidade, 90% delas podem ser evitadas preventivamente². A DCV gera impactos sociais e na saúde. Os tratamentos de longo prazo demandam recursos financeiros significativos, podendo causar pobreza em famílias de baixa e média renda. Sua disseminação generalizada pode inclusive se tornar um fardo para as economias do país. Em países onde o setor médico e de saúde não está avançado, o diagnóstico pode ser tardio, o que resultaria num agravamento irreversível das condições dos pacientes ou mesmo na morte. Isso poderia reduzir os níveis de expectativa de vida no país³.

Existem 3 mecanismos para prevenir e reduzir os impactos de uma doença. Nesse caso, a prevenção primária se refere às medidas tomadas por um indivíduo para prevenir o aparecimento da doença. Isso é conseguido por meio da escolha de estilo de vida saudável, como a adoção de dieta e a prática regular de exercícios. A prevenção secundária, por sua vez, é centrada na redução do impacto da doença por meio de um diagnóstico precoce, antes de qualquer dano crítico e permanente. Isso evita situações de risco de vida e deficiências de longo prazo decorrentes da doença. A prevenção terciária é usada assim que os efeitos de longo prazo se instalam, ajudando os pacientes a controlar a dor, aumentar a expectativa de vida e aumentar a qualidade de vida³.

A prevenção secundária de DCV inclui diagnóstico e prevenção. Sua etapa mais crítica é o diagnóstico precoce, que permite aos profissionais de saúde prestar os cuidados necessários aos pacientes e melhorar a qualidade

de vida. Isso requer a identificação dos fatores de risco, de sua criticidade e de como sua variação se relaciona com a DCV. Após o diagnóstico precoce, os pacientes podem ser direcionados aos tratamentos necessários, proporcionando maior qualidade de vida³.

A principal vantagem da prevenção secundária em relação à terciária está relacionada a 2 fatores. O primeiro é o custo, muito menor em relação à prevenção terciária. O segundo afeta a qualidade de vida do paciente. A prevenção terciária envolve procedimentos importantes que podem causar desconforto e atrapalhar as atividades diárias, enquanto a prevenção secundária se concentra em tratamentos menos intensos que incluem medicamentos e mudanças no estilo de vida. Portanto, a sensibilização para a prevenção secundária poderia criar impactos positivos nas vidas individuais e no nível macroeconômico³.

2. TIPOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES COMUNS

As DCV se referem a todas as doenças associadas ao coração e ao sistema circulatório. Às vezes são causadas por fatores de risco modificáveis, como dieta, exercícios e outras escolhas de estilo de vida, enquanto em certas ocasiões são resultados de fatores não modificáveis, como idade, sexo, histórico familiar e predisposição genética. Têm efeitos duradouros se não forem tratadas adequadamente e são consideradas uma das causas de morte mais significativas em todo o mundo. Os tipos mais comuns de DCV incluem doenças arteriais coronarianas (DAC), doenças cerebrovasculares, doenças arteriais periféricas e doenças cardíacas congênitas⁴.

2.1 DOENÇAS ARTERIAIS CORONARIANAS

A DAC, tipo mais comum de DCV, se refere à condição em que os vasos circulatórios que fornecem sangue oxigenado ao coração ficam estreitados. Isso ocorre devido à deposição de placa – uma combinação de colesterol, células macrófagas, cálcio e tecido conjuntivo fibroso – no interior das artérias coronárias, uma condição conhecida como aterosclerose. Rompidas essas placas, formam-se coágulos sanguíneos no interior das artérias, o que pode levar ao bloqueio parcial ou total do fornecimento de sangue aos músculos cardíacos. Os sintomas da DAC incluem dispneia (falta de ar), infarto do miocárdio e angina de peito⁵.

Desses sintomas, o infarto do miocárdio e a angina de peito são frequentemente confundidos. Angina de peito é um estado em que o fornecimento de sangue ao miocárdio é significativamente reduzido, criando assim uma sensação de aperto ou queimação no esterno. A necrose miocárdica, no entanto, ainda não ocorreu nessa fase. Por outro lado, o infarto do miocárdio – conhecido como ataque cardíaco – é um estado em que, devido à indisponibilidade de sangue oxigenado, leva à morte das células do miocárdio^{4,6}.

Ambas as condições podem ser identificadas por meio de um eletrocardiograma (ECG), onde o infarto do miocárdio se apresenta com

depressão ou elevação do segmento ST (seção plana do ECG entre o final da onda S e o início da onda T) e inversão da onda T e a angina de peito apenas com inversão do segmento ST. Vários fatores de risco associados à DAC, incluindo colesterol, tabagismo, obesidade e pressão arterial^{4,6}. Além do acima exposto, o diabetes mellitus tem uma forte relação com a DAC. Estudos revelaram que a hiperglicemia acelera o processo de aterosclerose, criando alterações bioquímicas no corpo humano⁷. Pesquisas também identificaram que o colesterol e a pressão arterial (PA) contribuem ainda mais para a DAC. Ao considerar a correlação entre colesterol e DAC, o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) cria um risco maior em relação ao HDL. No caso da PA, descobriu-se que a hipertensão em estágio 1 cria um risco maior de DAC⁸.

2.2 DOENÇAS CEREBROVASCULARES

A doença cerebrovascular é um tipo de DCV associada aos vasos circulatórios que fornecem sangue ao cérebro, causando um acidente vascular cerebral (AVC) no paciente. A causa mais comum de doença cerebrovascular é a hipertensão, que causa danos ao revestimento interno da artéria. Esse dano resulta em agregação se houver plaquetas na área onde o colágeno está exposto. Quatro tipos mais comuns de doenças cerebrovasculares são AVC, ataque isquêmico transitório (AIT), hemorragia subaracnóidea e demência vascular⁹.

O AVC ocorre por meio de um bloqueio do sangue oxigenado no cérebro devido a uma trombose ou embolia, levando a danos cerebrais⁹. Existem 3 tipos principais de causas para AVC cardioembólicos, conhecidos como arritmia, distúrbios valvulares e anomalias da câmara e da parede cardíaca. Dessas causas, a fibrilação atrial é considerada a principal etiologia dos AVC¹⁰. A fibrilação atrial é uma condição em que o átrio fibrila em vez de se contrair totalmente, criando um batimento cardíaco irregular. Essa fibrilação faz com que o sangue se acumule, permitindo a formação de coágulos, que podem bloquear as artérias que fornecem sangue ao cérebro, resultando em AVC⁹.

AIT, por sua vez, é um tipo de AVC que ocorre temporariamente com sintomas semelhantes aos de um AVC. A hemorragia subaracnóidea é causada pelo vazamento de sangue na superfície do cérebro ou nas artérias. Esse vazamento de sangue resulta em danos ao tecido cerebral e às estruturas neurais. Juntamente com a hipertensão, a obesidade, a diabetes e o tabagismo foram identificados como as principais causas de doenças cerebrovasculares⁹.

2.3 DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA

As doenças cardíacas congênitas (DCC) estão associadas à estrutura do coração. Essa condição é mais comumente identificada como defeitos congênitos em recém-nascidos. Os defeitos podem variar, como defeitos estruturais das paredes do coração, das válvulas cardíacas ou

mesmo das veias e artérias ao redor do coração, o que pode resultar no bloqueio do fluxo sanguíneo, forçando o sangue a fluir na direção errada e diminuindo o fluxo sanguíneo. Os sintomas da DCC são identificados principalmente no nascimento, mas em certos casos os pacientes podem ficar sem diagnóstico por um longo período ou até mesmo por toda a vida. Seus sintomas comuns são sopro cardíaco, membros subdesenvolvidos e falta de ar, fadiga e cianose¹⁰.

As causas das DCC podem não ser diretamente identificáveis. Podem ser causadas por diversos fatores, como infecções durante a gravidez (rubéola), uso de certas drogas, álcool e tabaco, predisposição genética ou mesmo má nutrição. O tratamento pode depender da gravidade do defeito. Embora em certos casos o tratamento não seja necessário, alguns podem exigir cirurgia cardíaca para reparar os defeitos ou até mesmo transplantes de coração¹⁰.

2.4 DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Condição causada pela redução do suprimento de sangue aos membros devido à aterosclerose (depósitos de gordura) nas artérias, a doença arterial periférica (DAP), comumente associado às pernas, apresenta entre seus sintomas comuns descoloração das pernas, câibras nos músculos do quadril e da panturrilha e perda de cabelo nos membros. Em muitos casos, no entanto, esses sintomas podem passar despercebidos. Os fatores de risco mais comuns de DAP incluem pressão alta, tabagismo, diabetes, níveis elevados de lipídios no sangue e níveis elevados de homocisteína. Desses, o tabagismo e o diabetes têm a maior contribuição para a DAP, pois reduzem o fluxo sanguíneo para os membros. A DAP pode causar complicações adicionais, como isquemia crítica de membros, onde as feridas abertas ocorrem em membros irrecuperáveis. Essas feridas podem causar a morte do tecido do membro e levar à amputação¹¹.

3. FATORES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCV podem ser causadas como resultado de vários fatores de risco, geralmente categorizados em 2 grupos: fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis. Fatores de risco modificáveis se referem a causas controláveis de DCV, como obesidade, lipídios no sangue e fatores comportamentais. Fatores de risco não modificáveis são aqueles que não podem ser controlados, como idade, sexo e predisposição genética. O conhecimento desses fatores é altamente crítico em ambas as fases de prevenção secundária, diagnóstico precoce e tratamento. Compreender os fatores de risco e as suas interações permite aos profissionais de saúde avaliarem se um indivíduo está ou não em risco e, em caso afirmativo, como podem ser controlados¹¹.

3.1 GÊNERO

A DCV é uma das principais causas de morte para pessoas de ambos os sexos. Porém, a análise estatística mostra que certas manifestações de DCV são mais comuns em um gênero em comparação ao outro. Foi estabelecido que os homens são mais propensos a doenças coronárias, enquanto as mulheres têm maior risco de sofrer AVC e insuficiência cardíaca (IC)¹². Dados de um estudo realizado com 8.419 participantes identificou que o risco de DCV para homens e mulheres por volta dos 55 anos é relativamente semelhante. O risco estimado de DCV ao longo da vida para os homens foi de 67,1%, enquanto as mulheres tiveram uma taxa de risco de 66,4%¹³.

Essa pesquisa também descobriu que existem diferenças significativas nas primeiras manifestações de DCV em homens e mulheres. Os dados revelam que 27,2% e 22,8% das primeiras manifestações nos homens corresponderam a doenças coronarianas e doenças cerebrovasculares, respectivamente, enquanto as mulheres apresentaram taxas de 16,9% e 29,8% para os mesmos tipos de DCV, levando à conclusão de que os homens têm um risco maior de doenças coronárias, enquanto as mulheres estão expostas a um risco maior de doenças cerebrovasculares¹³.

A baixa suscetibilidade geral das mulheres às doenças cardiovasculares pode ser atribuída aos efeitos cardioprotetores do estrogênio. Embora o efeito total do estrogênio na saúde cardiovascular das mulheres ainda não tenha sido identificado, o estudo mostra que contribui para aumentar os níveis de colesterol HDL e, ao mesmo tempo, diminuir os níveis de LDL, o que é essencial para preservar a saúde cardiovascular. Além disso, considera-se que o estrogênio inibe o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Mas, com a menopausa, a consequente redução do estrogênio faz com que a suscetibilidade das mulheres às DCV aumente para quase o mesmo nível dos homens¹³.

3.2 IDADE

A idade é um dos fatores não modificáveis mais comuns, considerados em quase todos os modelos de predição de risco de DCV. O fator idade afeta os dois sexos de maneira diferente no desenvolvimento de DCV. Na fase mais jovem, as mulheres apresentam menor risco de desenvolver doença coronariana. Porém, essa vantagem reduz drasticamente com o tempo. Foi descoberto que o risco de DCV aumenta com a idade⁸. Uma razão para isso seria o aumento dos níveis de colesterol com a idade. Estima-se que o colesterol total nos homens aumenta até os 45 aos 50 anos de idade, enquanto nas mulheres esse período se estende até 60 aos 65 anos¹⁴.

Além disso, o aumento da PA com a idade também pode ser uma causa para o aumento dos riscos de DVC. Importante mencionar que o aumento da PA é mais proeminente nas mulheres em relação aos homens. Porém, ao considerar modelos de avaliação de risco multivariáveis, é possível

verificar que a idade é um indicador de quanto tempo a pessoa esteve exposta a outros fatores de risco, como tabagismo e obesidade, criando dúvidas se a idade é ou não um fator de risco independente para DCV¹⁴.

Foi comprovado por uma investigação que, dada a ausência de intolerância à glicose e níveis moderados de pressão arterial e colesterol, a expectativa de vida pode ser estendida até 85 anos. Isso permite concluir que, embora a idade seja um fator de risco relevante para DCV, a expectativa de vida pode ser aumentada com uma modificação do estilo de vida¹⁴.

3.3 OBESIDADE

A obesidade se refere à condição de acúmulo de gordura corporal, levando a riscos à saúde. No entanto, a associação de obesidade e DCV tem sido um tema muito debatido. Embora muitos estudos mostrem que indivíduos obesos têm um risco relativamente maior de desenvolver DCV, poucos mostram uma correlação direta entre peso/obesidade e DCV. A obesidade está associada a muitos outros fatores de risco, como lipídios (colesterol), glicose e PA, que levam ao consenso geral de que o risco de DCV para indivíduos obesos se deve principalmente aos fatores de risco mencionados e não à obesidade em si¹⁵.

O índice de massa corporal (IMC) pode ser considerado uma medida bruta da obesidade. Isso é calculado dividindo o peso de um indivíduo (Kg) pelo quadrado da altura (m²). O IMC entre 25 e 30 é considerado sobrepeso, enquanto um IMC acima de 30 é considerado obeso. Porém, a associação do IMC e do risco de DCV varia de indivíduo para indivíduo. Por exemplo, nas mulheres, o IMC inferior a 21 é considerado ótimo para proteção contra DCV. Também foi descoberto que mesmo um IMC acima de 30 pode não ameaçar a saúde cardiovascular, desde que a gordura se acumule na região da pelve e não no abdômen¹⁵.

As causas da obesidade podem ser genéticas ou comportamentais. Embora alguns sejam geneticamente programados para reter gordura e reduzir as taxas metabólicas, alguns podem levar a um estilo de vida pouco saudável, com falta de exercício e dietas desequilibradas. A American Heart Association (AHA) afirma que mesmo uma diminuição de 5 a 10% no peso corporal pode ter impactos positivos, como diminuição da pressão arterial, colesterol e aumento da sensibilidade à glicose, o que reduziria o risco de DCV¹⁵.

4. PREVENÇÃO PRIMÁRIA: MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

4.1 EXERCÍCIO

O exercício continua a ser recomendado para a redução do risco de DCV, sendo consistente com os seus efeitos positivos para uma ampla variedade de condições de saúde. As reduções mais significativas nos principais eventos cardiovasculares são observadas no início do exercício, com aumentos subsequentes no nível de exercício proporcionando

benefícios adicionais, embora sejam observados retornos decrescentes nos extremos superiores da intensidade do exercício¹⁶. Atualmente, existem evidências limitadas que apoiam a hipótese de que níveis extremos de exercício aumentam o risco de DCV, porém algumas sugerem um risco aumentado de outras doenças cardíacas, particularmente fibrilação atrial¹⁷. As evidências indicam que o exercício regular é extremamente benéfico para a população em geral, onde os benefícios superam substancialmente os riscos¹⁸.

Enquanto a European Society of Cardiology (ESC)¹⁹ recomenda uma combinação de exercícios aeróbicos e de força recomendados pelo menos 150 minutos de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos de exercício aeróbico de intensidade vigorosa mais pelo menos 2 sessões de fortalecimento muscular por semana, a American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC)²⁰ aconselham a prática de atividade física para reduzir a PA e o colesterol não HDL, com 3 a 4 sessões de 40 minutos de exercício moderado a vigoroso. As recomendações se baseiam em grande parte nas expectativas razoáveis de exercício na população em geral, e não na dosagem ideal específica. Mais investigações são necessárias para gerar metas claras e baseadas em evidências para o exercício²¹.

4.2 DIETA

Existe um grande conjunto de evidências observacionais e epidemiológicas que demonstram que mudanças na dieta podem reduzir a morbidade e a mortalidade por DCV. Porém, a natureza multifacetada da modificação dietética significa que há evidências limitadas na forma de estudos controlados randomizados (ECR)²². A ESC recomenda uma dieta pobre em gorduras saturadas, com foco em produtos integrais, vegetais, frutas e peixes como a base alimentar da prevenção de DCV. Aconselha a abstinência de álcool e bebidas açucaradas e a adesão a uma dieta mediterrânea. Foi demonstrado que todos esses ajustes reduzem significativamente o risco de DCV¹⁹. Evidências que relacionam causalmente gorduras trans produzidas industrialmente e doença coronariana estão refletidas nas orientações da ESC sobre como evitar esses alimentos, que menciona que quanto menos, melhor²³.

As orientações da AHA/ACC estão alinhadas com a ESC. A Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) deixou de ser recomendada, uma vez que se descobriu que a ingestão de produtos lácteos está associada a um aumento nas taxas de mortalidade CV quando comparada com proteínas vegetais²⁴. A orientação agora é a adoção de dietas mediterrânicas, juntamente com o aumento do consumo de nozes, vegetais, leguminosas, frutas e proteínas vegetais ou carnes magras, de preferência peixe. Isso se baseia na associação consistente dessas dietas com menor risco de mortalidade por todas as causas do que as dietas controle ou padrão encontradas em estudos observacionais²⁵.

4.3 TABAGISMO E CIGARROS ELETRÔNICOS

Fumar continua sendo um dos principais contribuintes para DCV em todo o mundo. Estima-se que 1 bilhão de pessoas fumem em todo o mundo e 12% das mortes relacionadas com DCV são atribuíveis ao consumo de tabaco^{26,27}. Não existe um nível seguro de tabagismo e sabe-se que mesmo o tabagismo passivo aumenta o risco de DCV²⁸. Parar de fumar é a intervenção com melhor relação custo-eficácia na prevenção primária para redução do risco de DCV. Por isso, todas as diretrizes recomendam a cessação do tabagismo¹⁹.

Foi demonstrado que farmacoterapias como a terapia de reposição de nicotina (TRN) e o bupropion – um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina – ajudam cerca de 80% dos fumantes a parar de fumar em comparação com o placebo. Agonista parcial da nicotina, a vareniclina duplica a probabilidade de abstinência¹⁹ e as preocupações anteriores relativas a uma possível ligação entre a vareniclina e acontecimentos neuropsiquiátricos graves parecem ter sido refutadas²⁹. Uma revisão da Cochrane descobriu que o aumento do apoio comportamental como complemento à farmacoterapia para a cessação do tabagismo provavelmente aumenta a chance de sucesso em 10 a 20%, em comparação com pouco ou nenhum apoio comportamental³⁰.

Os cigarros eletrônicos, por sua vez, são dispositivos alimentados por bateria que simulam o fumo aquecendo a nicotina entre outros produtos químicos em um vapor que é então inalado. Os dados de sua segurança a longo prazo permanecem escassos e inconclusivos, enquanto as informações disponíveis sugerem que eles são menos cardiovasculopáticos do que os cigarros tradicionais, mas ainda existe potencial para aumento do risco de DCV com o seu uso. Esses efeitos são mediados pelo aumento da inflamação, agregação plaquetária, arritmogênese, entre outras vias³¹⁻³⁴.

Existe preocupação com o risco para os não tabagistas, mas para os tabagistas, a mudança de cigarros para cigarros eletrônicos parece ser uma estratégia útil de redução de danos, com um ECR recente demonstrando que esta estratégia supera a TRN na cessação do tabagismo a longo prazo³⁵. As evidências que demonstram a causalidade entre o tabagismo e as DCV leva as diretrizes da AHA e da ESC a recomendarem a cessação do tabagismo. Mais evidências sobre a utilidade ou os danos dos cigarros eletrônicos ainda são aguardadas e influenciarão futuras diretrizes^{19,25}.

4.4 ÁLCOOL

Tem existido controvérsia sobre o suposto benefício da ingestão leve a moderada de álcool no risco de DCV, apesar das evidências que ligam sua ingestão acima dos limites atuais e aumento do risco de DCV³⁶. Existem estudos epidemiológicos que relacionam o consumo leve a moderado com a

redução do risco de DCV³⁷, mas Holmes et al³⁸ desafiam essa suposição em sua meta-análise. Eles descobriram que o perfil de risco de DCV é significativamente menor naqueles estudados com um polimorfismo de nucleotídeo único na enzima álcool desidrogenase, que predispõe o indivíduo a consumir menos álcool e sugerem que os efeitos cardioprotetores do álcool encontrados em estudos observacionais anteriores podem ser devidos a vieses de seleção ou confusão. A ESC cita especificamente esse estudo na sua justificativa para limitar a ingestão de álcool¹⁹. A AHA/ACC, por sua vez, recomenda um limite diário de 1 ou 1–2 doses/dia para mulheres e homens, respetivamente, embora as evidências pareçam demonstrar que, se houver qualquer efeito cardioprotetor, é provável que ocorra em níveis inferiores a este³⁹.

5. TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

5.1 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Os lipídios são moléculas vitais para uma variedade de processos fisiológicos, incluindo utilização de energia, produção de hormônios esteroides e formação de ácidos biliares. Lipoproteínas contendo apolipoproteína-B <70 nm de diâmetro podem atravessar as paredes endoteliais e interagir com estruturas da matriz extracelular, levando à deposição lipídica e à ateromagenese, precursora da DCV⁴⁰.

Dados apoiam o fato de que os níveis de colesterol sérico e dos seus transportadores de lipoproteínas estão causalmente ligados à DCV. Estudos epidemiológicos demonstram que populações com níveis mais baixos de colesterol total e não-lipoproteína de alta densidade (não-HDL) têm níveis mais baixos de DCV, e que a exposição a longo prazo a níveis mais baixos de não-HDL, em comparação com a exposição a curto prazo, leva a reduções na taxa de DVC^{41,43}. Além disso, ECRs de medicamentos que reduzem o colesterol registraram reduções acentuadas na DCV sem evidência de curva em forma de J⁴³.

Níveis plasmáticos elevados de triglicerídeos estão associados a taxas mais altas de DCV. Este efeito pode ser melhorado pela redução farmacológica dos níveis de triglicérides (TG), embora isso possa ser mediado por alterações ligadas na concentração de lipoproteínas ricas em TG, conforme estimado por não-HDL. São feitas recomendações para outros grupos lipídicos, mas observa-se que os ensaios clínicos não determinaram claramente os níveis alvo de HDL-C ou TG. Porém, as evidências a favor de uma redução mais agressiva do LDL-C são crescentes⁴⁰.

Os níveis de HDL-C estão inversamente associados à DCV e isso é consistentemente observado em estudos epidemiológicos. No entanto, os ECR não demonstraram nenhum efeito benéfico no aumento dos níveis de HDL-C, nem na alteração da progressão da aterosclerose nem nas taxas de DCV⁴⁴⁻⁴⁶. Nem as diretrizes da AHA/ACC nem da ESC recomendam níveis-

alvo nem intervenções para estas moléculas. Em vez disso, sugerem a sua utilização para ajudar a estratificar o risco de pacientes individuais, particularmente naqueles com LDL-C iatrogenicamente reduzido, uma vez que níveis elevados de TG, ApoB e níveis reduzidos de HDL-C podem indicar risco persistente de DCV^{40,47}.

As diretrizes atuais da AHA/ACC⁴⁷ e da ESC⁴⁸, relacionadas ao controle do colesterol, recomendam metas mais baixas de colesterol sérico e novas práticas diante de evidências atualizadas e novas opções terapêuticas, conforme ilustrado na Tabela 1. As orientações para intervenção e os níveis ideais de colesterol sérico na prevenção primária se baseiam na avaliação do risco de cada paciente. Isso pode ser realizado utilizando uma variedade de ferramentas de estratificação de risco disponíveis, incluindo o sistema SCORE ou QRISK3 recomendado pela ESC^{19,49}.

Tabela 1. Metas de colesterol de acordo com as diretrizes da AHA/ACC e ESC^{47,48}.

ESC			
Perfil de risco	Baixo	Alto	Muito alto
Alvo LDL-C	<3,0 mmol/L	<2,6 mmol/L/50% de redução	<1,8 mmol/L
AHA/ACC			
Perfil de risco	<5%–7,49% de risco em 10 anos	7,5–19,9% de risco em 10 anos	≥20% de risco em 10 anos
Alvo LDL-C	Discuta o uso de estatinas, se apropriado	Redução de 30–49%	Redução ≥50%

As diferenças entre os dois grupos-alvo são reconhecidas nas diretrizes da ESC como não tendo sido confirmadas por evidências de ECR, observando que inferem níveis-alvo a partir de meta-análises e análises mendelianas que demonstram a redução persistente no risco de DCV com níveis mais baixos de LDL⁴⁰. Para atingir estes objetivos, após as mudanças no estilo de vida, existem várias alternativas farmacológicas recomendadas⁵⁰.

A terapia de base a longo prazo e de primeira linha nas diretrizes europeias e americanas para a prevenção primária continuam a ser as estatinas que, desde 2005, têm demonstrado eficácia na redução do colesterol sérico, com uma correlação clara entre a redução absoluta do LDL e a redução do risco de DCV. Os valores principais incluem uma redução de 20-25% nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e de 10% na mortalidade por todas as causas ao longo de 5 anos por redução de 1 mmol/L no LDL-C⁵⁰.

Para pacientes com intolerância às estatinas, os inibidores da absorção de colesterol, como a ezetimiba, permanecem como segunda linha nas diretrizes da ESC e são recomendados para uso em adição às estatinas quando os valores-alvo não podem ser alcançados devido a evidências de um efeito aditivo em relação às estatinas máximas toleradas. As diretrizes da ESC também recomendam seu uso como monoterapia quando as estatinas não podem ser toleradas devido a inferências feitas a partir de seu uso como terapia adicional, além do uso de estatinas^{51,52}, mas existem poucas evidências de ECR que apoiem esta afirmação⁵³.

Discutidos como uma nova terapia, foi demonstrado que os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9) reduzem significativa e substancialmente os níveis de LDL-C e o risco cardiovascular como parte da prevenção secundária em indivíduos de alto risco, e, em parte, impulsionaram parte da narrativa sobre níveis alvo de LDL-C sérico ainda mais baixos. Porém, seu uso tem sido até agora recomendado apenas para prevenção primária em pacientes com risco muito elevado, devido à falta de dados de qualidade e a longo prazo em grupos de prevenção primária. A redução do colesterol é normalmente observada após períodos mais longos, o que exige mais dados longitudinais⁵⁴⁻⁵⁶.

Na mesma linha, o Inclisiran foi desenvolvido para interferir na tradução do PCSK9. Ainda não foram relatados ensaios de fase três para sua utilização na hipercolesterolemia familiar, mas os resultados iniciais demonstram uma redução substancial e significativa do LDL-C nesses pacientes. Atualmente não existem dados sobre sua administração na prevenção primária, mas essa é uma modalidade de tratamento que poderá se expandir com mais dados do grupo de prevenção primária e longitudinais na prevenção secundária e nas populações de risco extremamente elevado⁵⁷.

Embora a redução do LDL-C continue a trazer benefícios em pacientes idosos com DCV conhecida, continua a existir um argumento real sobre o propósito e o benefício da redução do colesterol na prevenção primária. Para pessoas com mais de 75 anos e baixo risco existem poucas evidências sobre benefícios individuais, mesmo em grupos de alto risco em idades mais avançadas, essa evidência é praticamente inexistente tanto em estudos de coorte retrospectivos como em ECRs prospectivos⁵⁸⁻⁶¹.

A meta-análise do Cholesterol Treatment Trialists⁶² ressalta que no grupo de prevenção primária há menos evidência direta de benefício entre pacientes com mais de 75 anos, enquanto o estudo STAREE⁶³ foi desenvolvido especificamente para abordar esta questão, ao analisa o efeito do uso de atorvastatina nos indivíduos com mais de 70 anos sem evidência de doença cardiovascular, diabetes, doença renal ou hepática.

6. HIPERTENSÃO

A hipertensão continua a ser reconhecida como um dos principais contribuintes para o risco cardiovascular, sendo apontada por estudos como o principal contribuinte para a morte prematura global e responsável por mais

mortes por DCV do que qualquer outro fator de risco modificável nos Estados Unidos^{64,65}. Meta-análises demonstraram redução significativa e substancial do risco de DCV com reduções na PA sistólica. Lewington et al⁶⁶ identificaram uma duplicação do risco de DCV com cada aumento da PAS de 20 mmHg e aumento da PAD de 10 mmHg em pacientes com PA de <115 a ≥180mmHg. Essa reação linear contínua foi demonstrada em todas as idades e grupos étnicos⁶⁷⁻⁶⁹.

Existe um acordo entre as diretrizes europeias e americanas em termos de como diagnosticar e tratar a hipertensão, embora existam algumas discrepâncias relacionadas a valores de corte de tratamento e valores-alvo de PA^{70,71}, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Diretrizes para tratamento de hipertensão de acordo com as diretrizes ACC/AHA e ESC^{70,71}.

Parâmetro		ACC/AHA	ESC/ESH
Pressão arterial	130–139/80–89	Risco de DCV em 10 anos <10% – Intervenções no estilo de vida Risco de DCV em 10 anos ≥10% – Tratamento farmacológico	Não há recomendação de tratamento na prevenção primária
	140-159/90–99	Tratamento farmacológico	Risco baixo a moderado de DCV em 10 anos – Intervenções no estilo de vida, se não forem eficazes em 3-6 meses, então tratamento farmacológico Alto risco de DCV em 10 anos/doença renal crônica/danos a órgãos hipertensivos – Tratamento farmacológico
	>160/100	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

O diagnóstico e o monitoramento da PA são recomendados por meio de medições repetidas e automatizadas da PA no consultório, monitoramento ambulatorial ou domiciliar. Foi demonstrado que o monitoramento domiciliar e ambulatorial está melhor correlacionado com danos aos órgãos-alvo hipertensivos e pode ajudar na redução do tratamento excessivo da hipertensão do jaleco branco. A partir dos resultados dessas medidas de PA, ambas as diretrizes recomendam o uso de calculadoras de risco de DCV para avaliar a necessidade e a intensidade da terapia anti-hipertensiva^{72,73}.

Em relação à quando tratar, as diretrizes europeias e americanas estão de acordo nas faixas superiores PA >160/100, recomendando tratamento farmacológico. Também citam os benefícios comprovados das terapias anti-hipertensivas em pacientes de risco moderado a alto com PAS >130mmHg e PAD >80mmHg e em qualquer paciente com hipertensão grave (PAS ≥180/PAD ≥110), em que a intervenção demonstrou ser claramente benéfica, independentemente do risco avaliado de DCV⁷⁴⁻⁷⁶.

A principal discrepância entre as diretrizes ocorre em níveis mais baixos de PA. Em PAs de 130–139/80–89, as diretrizes da ESC recomendam intervenções no estilo de vida e consideração do manejo farmacológico apenas em pacientes de alto risco com DCV pré-existente, especialmente doença arterial coronariana. A ACC/AHA, por sua vez, recomenda estratificar estes pacientes utilizando uma calculadora de risco e intervir farmacologicamente naqueles com risco ≥10% ao longo de 10 anos, incentivando ao mesmo tempo intervenções no estilo de vida se <10%^{70,71}.

A terapia anti-hipertensiva com metas mais baixas não é considerada para todos os pacientes, devido à ausência de evidências que suportem seu uso. Considerar o risco de DCV permite obter um benefício clínico claro e uma boa redução do risco relativo^{77,78}. Para PA 140–159/90–99, as diretrizes da ESC recomendam tentativas iniciais de manejo do estilo de vida em pacientes com risco baixo a moderado de DCV antes de dar início à terapia farmacológica. Para indivíduos com alto risco, com doença renal crônica pré-existente ou danos a órgãos mediados por hipertensão, a terapia farmacológica recomendada é imediata, enquanto a ACC/AHA orienta a intervenção farmacológica para todos os pacientes com PA >140/90^{70,71}.

As diferenças nos níveis mais baixos de PA não são insignificantes em termos do seu impacto na população-alvo. Nos Estados Unidos, por exemplo, essa mudança de definição medicaliza subitamente uma proporção significativa da população, com um impacto potencial no custo dos cuidados de saúde. Em relação ao momento recomendado para início do tratamento medicamentoso, a diferença nas recomendações é decorrente da avaliação do benefício relativo de intervir em níveis mais baixos. As alterações nas diretrizes da ACC/AHA citam meta-análises e, particularmente, dados do Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) que demonstram a redução do risco de DCV ao tratar níveis mais baixos de PA, enquanto a ESC considera que os ganhos na redução do risco de DCV em níveis mais baixos seja pouco significativo⁷⁹.

Além disso, enquanto as diretrizes americanas citam a evidência de aumento do risco relativo entre PAS <120 a 130-139, as europeias apontam para a falta de evidências de redução de risco no tratamento de pessoas com PA <140. O ensaio SPRINT, nesse caso, inclui pacientes com uma PA basal de 130-139 e já em tratamento anti-hipertensivo na sua análise de dados, gerando possíveis questionamentos sobre seus resultados, relacionados a pacientes não tratados com PA semelhante⁷⁹.

Em relação à PA alvo, sugere-se uma curva em forma de J em eventos de DCV a partir de ensaios observacionais, mas existem preocupações significativas sobre variáveis de confusão e não há dados claros que a apoiem nos ECR⁸⁰⁻⁸². Fisiologicamente, deve haver uma PA subótima na qual a perfusão sistêmica fica comprometida, mas esse nível permanece delineado de forma insatisfatória. A meta-análise de Bundy et al⁸³ sugere que uma redução mais agressiva da PAS e da PAD leva a uma maior redução de eventos cardiovasculares, enquanto os níveis-alvo atuais se baseiam em grande parte nas evidências do ensaio SPRINT, que demonstraram um aumento da taxa de efeitos secundários hipotensores quando os alvos intensivos de PAS são <120 em comparação com <140⁷⁹.

A diferença de prioridades de risco/benefício também é observada na abordagem ao direcionamento da PA no paciente idoso. A ESC sugere metas de PA mais altas de <140/90 para compensar um aumento na taxa de efeitos adversos observados quando se buscam metas de PA mais baixas em idosos, enquanto a AHA recomenda metas mais baixas de <130/90, devido ao benefício cardiovascular percebido acumulado nesta população^{70,71}. Ambas as diretrizes concordam com o uso de terapia combinada em pacientes com PA \geq 20/10 mmHg acima da meta de PAS, devido à evidência do efeito sinérgico das terapias anti-hipertensivas, conforme demonstrado por Wald et al⁸⁴.

A recomendação contínua do betabloqueio como agente anti-hipertensivo nas diretrizes europeias permanece um ponto de discórdia, com as diretrizes americanas afirmando que uma revisão Cochrane de 2017 demonstra que não há evidências de redução de risco secundária ao seu uso. Eles observam sua utilidade potencial em certos pacientes, especificamente aqueles com comorbidades que podem se beneficiar de seu uso, como IC com fração de ejeção reduzida ou doença cardíaca isquêmica. Caso contrário, permanece um amplo acordo à utilização de anti-hipertensores específicos, sendo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos tiazídicos as opções de primeira linha, usadas isoladamente ou em combinação⁸⁵.

7. NÍVEIS ELEVADOS DE GLICOSE

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco reconhecido para DCV e comumente agrupado com hipertensão e dislipidemia, que, juntos, representam a síndrome metabólica. Embora alguns estudos

demonstrassem significância, meta-análises indicaram que o tratamento intensivo do DM e a manutenção do controle glicêmico adequado reduzem o risco de DCV, com diferenças na significância estatística, provavelmente devido a períodos de acompanhamento curtos. Há evidências de aumento do risco de DCV com DM de longa data e aumento da taxa de eventos com carga glicêmica⁸⁶.

Mudanças no estilo de vida podem gerar mudanças na carga da doença e têm sido associadas a uma redução na DCV. Por isso, devem ser recomendadas a todos os indivíduos com DM como opção de primeira linha, sendo a metformina a opção farmacológica de primeira linha. O uso de metformina leva a reduções nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) e nas taxas de DCV, mas é inferior às terapias anti-hipertensivas e hipolipemiantes em termos de redução de risco relativo e absoluto⁸⁶. Foi demonstrado que o controle intensivo da HbA1C é benéfico na redução da DCV, embora alguns dados sugiram que esse controle é mais eficaz em populações mais jovens com diagnósticos recentes em comparação com pacientes mais velhos em que esse risco está presente há algum tempo^{87,88}.

Embora necessária no DM tipo 1, a justificativa cardiovascular para o uso de insulina no DM tipo 2 gera controvérsias. Embora se saiba que melhora a HbA1C e, portanto, teoricamente, melhora o risco macrovascular, pode contribuir para a ateromagnese, o ganho de peso, o aumento do risco de hipoglicemia e, devido ao aumento da retenção de sódio, pode piorar a congestão sistêmica e a insuficiência cardíaca⁸⁹. Não houve nenhum ECR significativo que descreva de forma conclusiva seu perfil de segurança em DCV⁹⁰, embora toda a preocupação sobre seu potencial de danos tenha resultado de meta-análise de estudos observacionais com as consequentes falhas⁸⁹. Atualmente, sua utilização se baseia na capacidade bem estabelecida de reduzir a exposição sistêmica à glicose, com evidências demonstrando que um controle glicêmico mais rigoroso gera uma melhoria significativa do risco de DCV⁸⁶.

Tanto as diretrizes da ESC quanto da AHA recomendam a metformina como tratamento de primeira linha, enquanto as diretrizes da ESC também considerem os inibidores do SGLT2, devido a evidências de seu perfil benéfico nessa coorte. O surgimento dos inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) para o tratamento do diabetes tem sido promissor na redução do risco de DCV. Ensaios de resultados cardiovasculares para SGLT2s demonstraram não apenas segurança, mas melhoraram os resultados cardíacos^{91,92}. Pesquisas estão em andamento sobre seu uso específico como medicamento cardioprotetor, mas grande parte de sua cardioproteção se deve à redução de mortes por IC e hospitalizações⁹³. Na realidade, evidências sugerem que podem ter utilidade tanto na prevenção primária como secundária da DCV, embora sua utilização em pacientes sem DM ainda não esteja clara⁹⁴.

Da mesma forma que os SGLT2s, os ensaios de resultados cardiovasculares da classe do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

demonstraram um efeito cardioprotetor para alguns membros da classe, nomeadamente liraglutida, semaglutida, albiglutida e dulaglutida⁹⁵. E, ao contrário dos inibidores do SGLT-2, a redução dos resultados cardiovasculares negativos é observada devido à diminuição das complicações macrovasculares. Embora isso não tenha sido demonstrado como um efeito de classe, as diretrizes europeias foram atualizadas para recomendar que no DM2 com alto risco de DCV os antagonistas do SGLT-2 e os agonistas do GLP-1 com benefícios cardiovasculares comprovados devem ser considerados de primeira linha, mesmo antes da metformina⁹⁶.

O benefício da sua utilização na prevenção primária da DCV ainda não é claro, embora uma meta-análise recente demonstrado um benefício da DCV em doentes sem DCV estabelecida. Os autores observaram o pequeno número de MACE no braço da prevenção primária, com o risco resultante dos dados não sendo suficientemente robustos para basear recomendações de diretrizes para seu uso⁹⁷.

8. IMPORTÂNCIA DA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA NAS DCV

A prevenção secundária visa identificar uma doença no paciente antes do início dos sintomas e reduzir o impacto na vida dos pacientes. Embora o conhecimento sobre a variação dos fatores de risco auxilie no processo de triagem, é importante compreender as intervenções médicas necessárias para reduzir o impacto da doença⁹⁸.

Nos casos em que a prevenção primária falha devido a fatores de risco não modificáveis, a prevenção secundária se torna a melhor escolha na manutenção da qualidade de vida do paciente. A prevenção secundária compreende a identificação dos riscos de DCV antes que a doença cause danos permanentes ou crie situações médicas críticas e, em seguida, conduza as intervenções necessárias para reverter os efeitos da doença. Esses tratamentos têm um impacto relativamente baixo no paciente em relação às intervenções terciárias⁹⁸.

Caso um paciente seja diagnosticado com risco de DCV, ele será prescrito para dois tipos de intervenções. O primeiro são as mudanças no estilo de vida, que causam um impacto mínimo no indivíduo. Em segundo lugar, as intervenções médicas são muito mais acessíveis do que a maioria das intervenções terciárias. Alguns procedimentos terciários, como a implantação de marcapasso, exigem cuidados constantes ao longo da vida do paciente, que incluem evitar a exposição prolongada a campos eletromagnéticos e realizar visitas regulares ao médico, o que pode comprometer a vida cotidiana do paciente⁹⁹. A maior acessibilidade às intervenções de prevenção secundária garante a utilização de tratamentos para garantir a segurança do paciente. Em procedimentos médicos críticos e inacessíveis (prevenção terciária), há casos em que os pacientes procrastinam devido a dificuldades financeiras que colocam a sua saúde em grave perigo. Outra ocorrência comum são pacientes que visitam países em

desenvolvimento para receber cuidados acessíveis. Métodos de prevenção secundária poderiam minimizar esse tipo de situação¹⁰⁰.

Por último, a prevenção secundária reduz o fardo socioeconômico do país, assim como dos familiares do paciente. Considerando o custo doméstico, ele ocorre tanto no curto como no longo prazo. Os custos de curto prazo incluem hospitalização, viagens de ambulância e despesas cirúrgicas. Os de longo prazo, por sua vez, correspondem a consultas médicas, exames para monitorar a progressão da doença e medicamentos. Esse efeito pode ser multiplicado devido à falta de produtividade dos pacientes ou caso o paciente venha a falecer. A falta de produtividade também tem implicações a nível macroeconômico^{98,100}.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde (OMS). Noncommunicable diseases. [Online]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en>.
2. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9):1216–1227.
3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Cardiovascular diseases (CVDs). [Online]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
4. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(4):251-260.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Coronary Heart Disease. [Online]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad>.
6. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1977;87(4):393-397.
7. Cooper JHC, Stephanie. Coronary Artery Disease in People with Diabetes: Diagnostic and Risk Factor Evaluation. *Clin Diabetes*. 1999;17(2).
8. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-1172.
9. Maier IL, Schregel K, Karch A, et al. Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:1391843.

10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-3072.
11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
12. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: Prospective population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5992.
13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Twenty-Year Dynamics of Serum Cholesterol Levels in the Middle-Aged Population of Eastern Finland. *Ann Intern Med*. 1996;125(9):713-722.
14. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(11):1944-1950.
15. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 1998;97(21):2099-2100.
16. Lavie C, O'Keefe J, Church T, et al. The role of physical fitness in cardiovascular disease prevention. *The Medical Roundtable General Medicine Edition 2020*.
17. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 499–508.
18. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee D, et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 316–329.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2960–2984.
21. Nystoriak MA and Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front CardiovascMed* 2018; 5: 135.

22. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al.; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g4356.
23. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015; 351: h3978.
24. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1453–1463.
25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1376–1414.
26. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, et al. *The tobacco atlas*. 5th ed. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society, 2015.
27. Mathers C, Stevens G, d'Espaignet ET, et al. WHO global report: mortality attributable to tobacco. 2012. [Online]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1959.13/1408553>.
28. Law MR and Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46: 31–38.
29. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507–2520.
30. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Datab Syst Rev* 2019; 6: 1465–1858.
31. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1175–1191.
32. Hom S, Chen L, Wang T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets* 2016; 27: 694–702.
33. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1477–1481.

34. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute E-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *JAHA* 2017; 6: e006579.
35. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019; 380: 629–637.
36. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *Bmj* 2017; 356: j909.
37. Mukamal K and Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. *Bmj* 2017; 356: j1340.
38. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al.; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Bmj* 2014; 349: g4164.
39. Licaj I, Sandin S, Skeie G, et al. Alcohol consumption over time and mortality in the Swedish women’s lifestyle and health cohort. *BMJ Open* 2016; 6: e012862.
40. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019.
41. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639.
42. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al.; on behalf of the UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539–550.
43. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–1297.
44. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.

45. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933–1942.
46. Bowman L, Hopewell J, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *J Vasc Surg* 2018; 67: 356.
47. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285–e350.
48. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
49. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099.
50. Baigent C. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators: efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
51. Khan SU, Talluri S, Riaz H, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 844–853.
52. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172–1180.
53. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Datab Syst Rev* 2018; 11: 1465–1858.
54. Stewart J, Manmathan G and Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: a review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis* 2017; 6: 2048004016687211.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.

56. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
57. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018; 14: 433–442.
58. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj* 2018; 362: k3359.
59. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 955–965.
60. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
61. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new metaanalyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017; 135: 1979–1981.
62. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a metaanalysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
63. Zoungas S. National Institutes of Health. A clinical trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). 2014.
64. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317: 165–182.
65. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6: e1000058.
66. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
67. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60: 1117–1123.

68. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia pacific region. *J Hypertens* 2003; 21: 707–716.
69. Brown DW, Giles WH and Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 338–341.
70. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104.
71. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
72. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–1366.
73. Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–1768.
74. Brunström M and Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
75. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediaterisk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–2020.
76. Law MR, Morris JK and Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009; 338: b1665.
77. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.

78. Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 2150–2160.
79. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
80. Tervahauta M, Pekkanen J, Enlund H, et al. Change in blood pressure and 5-year risk of coronary heart disease among elderly men: the Finnish cohorts of the seven countries study. *J Hypertens* 1994; 12: 1183–1189.
81. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14–21.
82. Kang YY and Wang JG. The J-Curve phenomenon in hypertension. *Pulse (Basel)* 2016; 4: 49–60.
83. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 775–781.
84. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
85. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. *Cochrane Datab Syst Rev* 2017; 1(1).
86. King P, Peacock I and Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 643–648.
87. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
88. Kirkman MS, Mahmud H and Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 81–96.
89. Herman ME, O’Keefe JH, Bell DS, et al. Insulin therapy increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 60: 422–434.
90. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 104–109.

91. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357.
92. Salsali A, Kim G, Woerle H, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1034–1040.
93. Ali A, Bain S, Hicks D, et al.; as part of The Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 inhibitors: cardiovascular benefits beyond HbA1c – translating evidence into practice. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1623–1628.
94. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAHA* 2020; 9: e014908.
95. Sheahan KH, Wahlberg EA and Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J* 2020; 96: 156–161.
96. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
97. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7: 776–785.
98. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001;345(12):892e902.
99. Thomas RJ. Cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a raft for the rapids: why have we missed the boat? *Circulation*. 2007;116(15):1644e1646.
100. Mohamad TN, Ali M, Faddah R. Primary and secondary prevention of coronary artery disease. In: *Medscape*. 2021.