

## CAPÍTULO 16

### ARTIGO DE REVISÃO

# INTEGRAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR COM O OBJETIVO DE REDUZIR OS NÚMEROS DE MORBIMORTALIDADE GLOBAL

#### Autor Principal

Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado

#### Coautores

Humberto Batista de Macedo Junior

Reynaldo Losi Neto

Camila Guerreiro Bentes

Nathalia Guimarães Cruz

Francywagner Silva Vargas

Marcelle Francine Bacega Gabure

**Resumo** A preservação da saúde cardiovascular tem sido um dos maiores desafios da medicina contemporânea, uma vez que as doenças cardiovasculares (DCV) respondem por aproximadamente 17,7 milhões de mortes anuais, representando a principal causa de mortalidade global. A dimensão dessa crise sanitária é acentuada pelo fato de que 90% desses eventos poderiam ser evitados por meio da aplicação rigorosa de protocolos preventivos, evitando não apenas a perda prematura de vidas, mas também ciclos de degradação socioeconômica familiar. A estrutura dessa prevenção está apoiada na sinergia entre estratégias primárias e secundárias: enquanto a primeira foca em medidas proativas em indivíduos saudáveis para impedir a manifestação da doença por meio de estilos de vida cardioprotetores, a prevenção secundária atua no diagnóstico precoce e tratamento de doenças já existentes, visando impedir a progressão para complicações fatais e manter a autonomia funcional do paciente. No centro fisiopatológico dessas condições reside a aterosclerose, um processo inflamatório crônico iniciado pela disfunção endotelial e pela oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no espaço subendotelial. A evolução dessa placa aterosclerótica é a base da isquemia miocárdica na doença arterial coronária (DAC) e para os eventos cerebrovasculares, como o AVC isquêmico e hemorrágico. Para reduzir esses riscos, intervenções no estilo de vida mostram-se determinantes: a cessação do tabagismo pode diminuir o risco de DAC em 50% após um ano, enquanto a prática de exercícios físicos ativa a enzima eNOS, elevando a produção de óxido nítrico e garantindo a vasodilatação eficiente. Além disso, padrões dietéticos como as dietas DASH e Mediterrânea atuam na estabilização de placas e redução da pressão arterial. A evidência clínica moderna expandiu o cenário terapêutico na prevenção secundária, destacando o papel das estatinas não apenas na redução

do colesterol, mas na estabilização de placas vulneráveis por meio de efeitos pleiotrópicos. O uso de antiagregantes plaquetários, como o AAS e inibidores de P2Y12, é essencial para o controle da tensão trombogênica e a prevenção de reinfartos. Recentemente, a introdução dos inibidores de SGLT2 e agonistas de GLP-1 revolucionou o manejo, oferecendo proteção cardiorrenal direta e redução da mortalidade independentemente do controle glicêmico. Complementarmente, programas de reabilitação cardíaca multidisciplinar demonstram reduzir a mortalidade cardiovascular em até 25%.

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

## 1. A CARGA GLOBAL DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A preservação da saúde e o aumento do bem-estar biopsicossocial permanecem como os eixos centrais das preocupações humanas, embora esses objetivos sejam sistematicamente vulnerabilizados pela incidência de doenças complexas. No cenário clínico atual, é possível observar uma diferença entre as doenças transmissíveis, mediadas por agentes infecciosos como vírus e bactérias, e as doenças não transmissíveis (DNT), as quais se desenvolvem por meio de uma interação entre predisposição genética, variáveis fisiológicas, determinantes ambientais e padrões comportamentais. As DNT representam hoje um desafio sanitário alarmante, sendo responsáveis por aproximadamente 40 milhões de mortes anuais, o que equivale a 70% da mortalidade global.

Dentro deste panorama, as doenças cardiovasculares (DCV) assumem o papel de protagonista letal, respondendo por uma média de 17,7 milhões de mortes por ano — dado que representa 44% de todos os óbitos por DNT. A DCV compreende um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam o miocárdio e a rede de vasos sanguíneos, consolidando-se como a causa de morte mais significativa mundialmente. A estatística mais impactante, no entanto, reside no fato de que 90% desses eventos poderiam ser evitados mediante a aplicação rigorosa de protocolos preventivos. A negligência na investigação e aplicação dessas medidas não apenas abrevia a expectativa de vida, mas gera um ciclo de degradação socioeconômica: os tratamentos de longa duração exigem recursos financeiros significativos, muitas vezes empurrando famílias de baixa e média renda para a pobreza e sobrecarregando as economias mundiais.

## 2. FUNDAMENTOS DAS ESTRATÉGIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS

Para diminuir os impactos deletérios das patologias circulatórias, a medicina estabelece três mecanismos fundamentais de intervenção. A prevenção primária é caracterizada pelo conjunto de medidas proativas adotadas por indivíduos saudáveis para impedir a manifestação da doença. Este nível de cuidado opera na esfera da promoção de estilos de vida cardioprotetores, priorizando a adoção de

dietas nutricionalmente equilibradas, a cessação do tabagismo, a moderação rigorosa no consumo de álcool e a prática de exercícios físicos. Ao controlar fatores de risco como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia em estágios pré-clínicos, a prevenção primária atua na preservação da integridade endotelial antes que danos estruturais se consolidem.

Por outro lado, a prevenção secundária é acionada quando o processo patológico já foi instaurado, focando na redução do impacto da doença por meio do diagnóstico precoce, idealmente antes que ocorram danos críticos ou permanentes. Esta fase é determinante para evitar deficiências de longo prazo e situações que coloquem a vida em risco imediato. Sua etapa mais crítica é a rápida identificação dos fatores de risco e de sua criticidade, permitindo que os profissionais de saúde direcionem o paciente para tratamentos menos intensos, que integram mudanças no estilo de vida e farmacoterapia específica, como o uso de estatinas e antiplaquetários. Já a prevenção terciária é reservada para cenários de efeitos instalados, buscando o controle algico e o aumento da sobrevida em pacientes com sequelas permanentes.

A superioridade da prevenção secundária em relação à terciária é evidenciada por dois fatores: a viabilidade econômica e a manutenção da autonomia funcional. O custo das intervenções secundárias é substancialmente menor, evitando procedimentos hospitalares de alta complexidade e aparelhos de suporte vital, como marcapassos, que exigem monitoramento constante e podem restringir as atividades diárias do paciente. Assim, o fortalecimento da sensibilização para o diagnóstico precoce e para o tratamento preventivo gera impactos positivos que impactam desde a esfera individual até os indicadores macroeconômicos de produtividade. A Tabela 1 resume as principais métricas e objetivos de cada esfera preventiva.

**Tabela 1** – Comparativo epidemiológico e funcional dos níveis de prevenção

<b>Nível de Prevenção</b>	<b>População-Alvo</b>	<b>Objetivo Primário</b>	<b>Métodos Principais</b>	<b>Impacto Econômico</b>
<b>Primária</b>	Indivíduos sem sintomas ou diagnóstico.	Evitar o aparecimento da doença.	Estilo de vida saudável e controle de fatores de risco comportamentais.	Baixo custo / Prevenção da sobrecarga financeira familiar.
<b>Secundária</b>	Indivíduos diagnosticados ou com riscos elevados.	Impedir progressão e evitar complicações fatais.	Diagnóstico precoce, medicação (estatinas, anti-	Acessível; evita internações e cirurgias

Nível de Prevenção	População-Alvo	Objetivo Primário	Métodos Principais	Impacto Econômico
			hipertensivos) e reabilitação.	de alto custo.
<b>Terciária</b>	Pacientes com danos permanentes instalados.	Controle de dor e aumento da qualidade de vida residual.	Procedimentos invasivos e cuidados constantes (ex: marcapasso).	Altíssimo custo; demanda hospitalar e exames frequentes.

### 3. ATEROSCLEROSE: A ORIGEM MOLECULAR DA OBSTRUÇÃO VASCULAR

A aterosclerose é considerada base fisiopatológica fundamental da maioria das doenças cardiovasculares, sendo configurada como um processo inflamatório crônico e progressivo que afeta a camada íntima das artérias de médio e grande calibre. O início desta condição é invariavelmente marcado pela disfunção endotelial, desencadeada por estímulos nocivos persistentes, como a hipertensão arterial, o tabagismo e a hiperlipidemia. Sob estas condições, o endotélio perde sua capacidade de atuar como uma barreira seletiva e moduladora do tônus vascular, permitindo a infiltração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no espaço subendotelial.

Uma vez no interstício da íntima, as partículas de LDL sofrem modificações oxidativas, tornando-se citotóxicas e pró-inflamatórias. Este evento atua como um sinal quimiotático para monócitos circulantes, que migram para a parede arterial e se diferenciam em macrófagos. Estes macrófagos, através de receptores *scavenger*, fagocitam as LDL oxidadas de forma descontrolada, transformando-se em células espumosas. O acúmulo destas células origina a estria gordurosa, a lesão precursora da placa aterosclerótica. A progressão patológica envolve a migração e proliferação de células musculares lisas da túnica média para a íntima, onde sintetizam colágeno e outros componentes da matriz extracelular, formando uma capa fibrosa que isola o núcleo lipídico necrótico e inflamatório do lúmen vascular.

### 4. DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA (DAC): A DINÂMICA DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A doença arterial coronária (DAC) representa a manifestação clínica da aterosclerose nas artérias que irrigam o miocárdio, resultando em um desequilíbrio crítico entre a oferta de oxigênio e a demanda metabólica cardíaca. Este processo pode se manifestar de forma crônica, através da angina estável, ou aguda, sob a forma de síndromes coronarianas agudas. Na angina estável, o estreitamento fixo

do lúmen vascular limita o fluxo sanguíneo durante estados de maior demanda, como o esforço físico ou estresse emocional, desencadeando dor torácica que cessa com o repouso.

A transição para eventos agudos, como o infarto agudo do miocárdio, ocorre primordialmente devido à ruptura ou erosão da capa fibrosa de uma placa aterosclerótica vulnerável. A exposição do conteúdo lipídico e pró-trombótico do núcleo da placa à corrente sanguínea desencadeia uma cascata de ativação plaquetária e formação de trombo intracoronariano. A obstrução resultante, total ou parcial, interrompe o fluxo sanguíneo para uma área específica do miocárdio, iniciando a morte celular por necrose isquêmica. Se não houver intervenção imediata para a reperfusão do vaso, a perda de cardiomiócitos compromete a função sistólica e diastólica do coração, podendo evoluir para insuficiência cardíaca crônica ou arritmias fatais.

## **5. DOENÇAS CEREBROVASCULARES: O MECANISMO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

As doenças cerebrovasculares englobam um conjunto de condições que afetam a perfusão encefálica, sendo o acidente vascular cerebral (AVC) a sua manifestação mais devastadora. O AVC pode ser classificado em duas naturezas etiológicas distintas: isquêmica e hemorrágica. O AVC isquêmico, responsável por aproximadamente 85% dos casos, decorre da interrupção do fluxo sanguíneo para uma região cerebral, seja por tromboembolismo — frequentemente originado nas artérias carótidas ou no coração (como na fibrilação atrial) — ou por doença de pequenos vasos (lacunas). A privação de oxigênio e glicose desencadeia uma falha energética nos neurônios, resultando em despolarização celular, influxo massivo de cálcio e liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que amplificam a lesão na zona de penumbra isquêmica.

O AVC hemorrágico, por sua vez, ocorre devido à ruptura de um vaso sanguíneo intracerebral ou no espaço subaracnóideo, frequentemente associado à hipertensão arterial sistêmica crônica ou a malformações vasculares. O sangramento resulta não apenas na perda da perfusão distal à ruptura, mas também em um efeito de massa que aumenta a pressão intracraniana e causa toxicidade direta aos tecidos adjacentes pelos subprodutos da hemoglobina. Ambas as formas de AVC exigem reconhecimento rápido e manejo hospitalar especializado, uma vez que a janela terapêutica para intervenções como a trombólise ou a trombectomia mecânica é extremamente limitada, sendo determinante para a redução de sequelas motoras, sensitivas e cognitivas permanentes. As principais formas de DCV, correlacionando seus mecanismos de agressão com as manifestações clínicas primordiais, são mostradas na Tabela 2.

**Tabela 2** – Caracterização das patologias cardiovasculares e seus determinantes

<b>Patologia</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico Principal</b>	<b>Manifestação Clínica Primária</b>	<b>Consequência de Longo Prazo</b>
<b>Aterosclerose</b>	Disfunção endotelial, oxidação de LDL e inflamação crônica.	Assintomática em estágios iniciais; sopros vasculares.	Base para DAC, AVC e Doença Arterial Periférica.
<b>Doença Coronária (DAC)</b>	Isquemia por obstrução fixa ou ruptura de placa coronariana.	Angina de peito; dispneia aos esforços; dor precordial aguda.	Infarto do Miocárdio e Insuficiência Cardíaca.
<b>AVC Isquêmico</b>	Oclusão arterial por trombo ou êmbolo; hipóxia neuronal.	Déficit motor súbito; afasia; desvio de rima labial.	Incapacidade funcional e declínio cognitivo.
<b>AVC Hemorrágico</b>	Ruptura vascular secundária à hipertensão ou aneurismas.	Cefaleia súbita e intensa; perda de consciência.	Alta mortalidade aguda e sequelas neurológicas graves.
<b>Doença Arterial Periférica</b>	Estenose de artérias de membros inferiores por aterosclerose.	Claudicação intermitente; dor ao caminhar.	Risco de amputação e marcador de risco sistêmico elevado.

## 6. O TABAGISMO COMO AGENTE DE AGRESSÃO VASCULAR MULTISSISTÊMICA

A exposição crônica aos subprodutos da combustão do tabaco se estabelece como um dos estímulos mais deletérios à integridade do sistema circulatório, atuando por meio de mecanismos que superam a inflamação pulmonar local. A nicotina e o monóxido de carbono, associados a várias substâncias oxidantes, disparam uma cascata de eventos que resultam na disfunção endotelial profunda. Ao estimular os receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema nervoso simpático, a nicotina promove a liberação massiva de catecolaminas, resultando em vasoconstrição aguda, elevação da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular periférica, o que impõe uma sobrecarga hemodinâmica imediata ao miocárdio.

Simultaneamente, o monóxido de carbono apresenta uma afinidade pela hemoglobina substancialmente superior à do oxigênio, formando a carboxihemoglobina e reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio tecidual. Este estado de hipóxia relativa, somado ao estresse oxidativo induzido pelos radicais livres do cigarro, promove a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e ativa fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o NF-κB. O resultado é um ambiente vascular pró-trombótico, caracterizado pelo aumento da agregação plaquetária e pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, acelerando o desenvolvimento de placas ateroscleróticas e elevando exponencialmente o risco de eventos coronarianos e cerebrovasculares.

## **7. FISIOLÓGIA DO EXERCÍCIO E A SINALIZAÇÃO VASCULAR PROTETORA**

A prática de atividade física é reconhecida como uma das intervenções não farmacológicas mais eficazes na prevenção primária de doenças cardiovasculares, operando por meio da modulação de variáveis hemodinâmicas e metabólicas fundamentais. O exercício físico promove o aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*) nas paredes arteriais, o que atua como um potente estímulo mecânico para a ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Este processo eleva a produção e liberação de óxido nítrico, garantindo uma vasodilatação mais eficiente, reduzindo a rigidez arterial e melhorando a complacência do sistema circulatório.

No ambiente metabólico, o treinamento físico aeróbico e de resistência melhora significativamente a sensibilidade periférica à insulina e a captação de glicose mediada pelo transportador GLUT4, combatendo a síndrome metabólica e o diabetes mellitus. A atividade muscular regular também exerce um impacto favorável no perfil lipídico, elevando as concentrações de HDL e reduzindo os níveis de triglicerídeos e de LDL de pequeno volume (mais aterogênicas). Adicionalmente, o exercício promove uma redução na tônica simpática de repouso e um aumento da variabilidade da frequência cardíaca, fatores que protegem o coração contra arritmias e reduzem a pressão arterial sistólica e diastólica de forma sustentada.

## **8. NUTRIÇÃO DE PRECISÃO E O PADRÃO DIETÉTICO CARDIOPROTETOR**

A modulação dietética atua como uma das bases centrais na prevenção primária, sendo o equilíbrio entre macronutrientes e micronutrientes capaz de determinar o estado inflamatório sistêmico e a reatividade vascular. Padrões alimentares como a dieta mediterrânea e a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) são fundamentados no alto consumo de fitonutrientes, fibras solúveis e ácidos graxos insaturados. Os polifenóis e antioxidantes presentes em vegetais e frutas atuam neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs), protegendo as células endoteliais contra o dano oxidativo e inibindo a expressão de moléculas de adesão leucocitária, como VCAM-1 e ICAM-1.

A substituição de gorduras saturadas e trans por ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (especialmente a série ômega-3) é determinante para a fluidez das membranas celulares e para a modulação da cascata do ácido araquidônico. Os ácidos graxos ômega-3 reduzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias e de tromboxano A2, diminuindo a propensão à trombogênese e estabilizando a excitabilidade elétrica dos cardiomiócitos. Além disso, a restrição criteriosa do sódio dietético e o aumento da ingestão de potássio auxiliam na regulação da bomba sódio-potássio ATPase, promovendo a hiperpolarização da musculatura lisa vascular e a conseqüente redução da resistência arterial periférica. As intervenções preventivas primárias e os mecanismos biológicos pelos quais elas reduzem o risco de eventos adversos são explorados na Tabela 3.

**Tabela 3** – Intervenções em estilo de vida e redução do risco cardiovascular

<b>Fator de Intervenção</b>	<b>Recomendação Técnica</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico de Proteção</b>	<b>Redução de Risco Estimada</b>
<b>Cessaçã Tabágica</b>	Abandono completo do hábito.	Restauração da função endotelial e redução da agregação plaquetária.	Queda de 50% no risco de DAC após 1 ano.
<b>Atividade Física</b>	150-300 min/semana (moderada).	Aumento do óxido nítrico (eNOS) e melhora da sensibilidade à insulina.	Redução de 20-30% na mortalidade por DCV.
<b>Controle Ponderal</b>	Manutenção do IMC entre 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> .	Redução da carga inflamatória (adipocinas) e da resistência vascular.	Proporcional à redução da gordura visceral.
<b>Padrão DASH / Med.</b>	Rica em fibras, K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> e ômega-3.	Estabilização de placas ateroscleróticas e redução da PAS.	Impacto significativo na prevenção de AVC e IAM.
<b>Consumo de Alcool</b>	Moderação rigorosa ou abstinência.	Prevenção de arritmias (FA) e da ativação neuro-hormonal.	Redução da variabilidade pressórica.

<b>Fator de Intervenção</b>	<b>Recomendação Técnica</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico de Proteção</b>	<b>Redução de Risco Estimada</b>
<b>Gestão do Estresse</b>	Técnicas de relaxamento / sono adequado.	Redução dos níveis de cortisol e da tônica simpática.	Mitigação do gatilho para eventos isquêmicos.

## 9. FARMACOTERAPIA HIPOLIPEMIANTE E CONCEITO DE ESTABILIZAÇÃO DE PLACAS

A prevenção secundária em indivíduos que já manifestaram eventos isquêmicos agudos, como o infarto do miocárdio ou o acidente vascular cerebral, fundamenta-se na redução agressiva dos níveis de LDL-c e na modulação da biologia da placa aterosclerótica remanescente. As estatinas desempenham um papel central nesta estratégia, atuando como inibidores competitivos da enzima HMG-CoA redutase, a etapa limitante da síntese endógena de colesterol no fígado. A redução da concentração intracelular de colesterol hepático estimula a superexpressão de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, aumentando a depuração das partículas circulantes e reduzindo drasticamente a carga lipídica sistêmica.

Porém, os benefícios das estatinas na prevenção secundária ultrapassam a mera redução numérica do colesterol, abrangendo os chamados efeitos pleiotrópicos. Estes medicamentos promovem a estabilização das placas ateroscleróticas vulneráveis através da redução do núcleo lipídico, diminuição da infiltração macrofágica e aumento da espessura da capa fibrosa por meio da inibição de metaloproteinases da matriz. Além disso, as estatinas melhoram a função endotelial e reduzem a inflamação sistêmica, mensurada pela queda dos níveis de Proteína C-Reativa (PCR). Em pacientes de altíssimo risco, a associação com a ezetimiba — que inibe a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) no epitélio intestinal — permite atingir metas de LDL-c extremamente baixas, minimizando a progressão da carga ateromatosa.

## 10. TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E O CONTROLE DA TENSÃO TROMBOGÊNICA

A profilaxia de novos eventos isquêmicos exige o controle rigoroso da reatividade plaquetária, uma vez que a ruptura de placas residuais pode desencadear trombooses oclusivas fatais. O ácido acetilsalicílico (AAS) permanece como a terapia antiagregante de base, exercendo sua ação através da acetilação irreversível da enzima ciclooxygenase-1 (COX-1). Este bloqueio impede a síntese de tromboxano A2, um potente mediador da ativação plaquetária e vasoconstrição. A inibição permanente da função plaquetária pelo AAS reduz significativamente a

incidência de reinfarto e morte súbita em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida.

Em cenários de maior risco, como após a implantação de *stents* coronários ou em síndromes coronarianas agudas recentes, a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) torna-se mandatória. A adição de inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>, como o clopidogrel, o ticagrelor ou o prasugrel, bloqueia a via de ativação mediada pelo difosfato de adenosina (ADP). O ticagrelor e o prasugrel oferecem uma inibição mais potente e previsível da agregação plaquetária em comparação ao clopidogrel, traduzindo-se em melhores desfechos clínicos, embora exijam uma avaliação criteriosa do risco hemorrágico do paciente. A modulação precisa desta cascata é essencial para garantir a patência dos vasos revascularizados e prevenir a recorrência de eventos isquêmicos cerebrais e periféricos.

## **11. PROTEÇÃO CARDIORRENAL COM iSGLT2 E AGONISTAS DE GLP-1**

A integração do manejo metabólico na prevenção secundária cardiovascular foi revolucionada pela introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e dos agonistas do receptor de GLP-1. Estas classes farmacológicas demonstraram, em grandes ensaios clínicos, uma capacidade única de reduzir a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco, independentemente da presença de diabetes. Os iSGLT2 promovem a glicosúria e a natriurese, reduzindo a pré-carga e a pós-carga cardíaca, além de exercerem efeitos nefroprotetores ao restaurar o feedback tubuloglomerular e reduzir a pressão intraglomerular.

Paralelamente, os agonistas do receptor de GLP-1 atuam na redução do risco cardiovascular através da melhora do perfil glicêmico, redução ponderal significativa e atenuação de processos inflamatórios e oxidativos na parede vascular. Estes agentes reduzem a progressão da aterosclerose e estabilizam a função miocárdica em pacientes com doença estabelecida. A incorporação destas terapias no conjunto da prevenção secundária reflete a transição para uma medicina de precisão, onde o controle de parâmetros metabólicos é utilizado como uma ferramenta direta de proteção vascular e redução de eventos maiores, como o acidente vascular cerebral e o infarto.

## **12. REABILITAÇÃO CARDÍACA MULTIDISCIPLINAR E RECUPERAÇÃO FUNCIONAL**

A reabilitação cardíaca se configura como um componente indispensável da prevenção secundária, consistindo em um programa estruturado e multidisciplinar que integra exercício físico supervisionado, educação em saúde e suporte psicossocial. O objetivo é restaurar da capacidade funcional e reduzir os fatores de risco residuais após um evento agudo ou intervenção cirúrgica. Fisiologicamente, o treinamento físico aeróbico e de resistência promove adaptações centrais e

periféricas, como o aumento do débito cardíaco máximo, melhora da extração periférica de oxigênio e redução da resistência vascular sistêmica.

Além dos ganhos hemodinâmicos, a reabilitação cardíaca exerce um impacto positivo na modulação do sistema nervoso autonômico, aumentando o tônus vagal e reduzindo a hiperatividade simpática, o que confere proteção contra arritmias malignas. O suporte educacional focado na adesão farmacológica, cessação do tabagismo e manejo do estresse psicossocial é determinante para a mudança sustentada de comportamento. Estudos demonstram que a participação em programas de reabilitação reduz a mortalidade cardiovascular em até 25% e diminui significativamente as taxas de reinternação hospitalar, consolidando-se como uma intervenção de alto custo-benefício para o sistema de saúde e para a longevidade do paciente. A Tabela 4 concentra as principais intervenções farmacológicas e as metas clínicas recomendadas para pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

**Tabela 4 – Protocolos e metas na prevenção secundária de dcv**

<b>Intervenção</b>	<b>Fármacos / Alvos</b>	<b>Meta Terapêutica / Objetivo</b>	<b>Benefício Clínico Primordial</b>
<b>Controle Lipídico</b>	Estatinas (Alta Pot.) + Ezetimiba	LDL-c < 55 mg/dL (ou < 40 mg/dL).	Estabilização de placas e redução de eventos.
<b>Antiagregação</b>	AAS + Inibidor P2Y12 (DAPT)	Prevenção de trombose de stent/placa.	Redução de reinfarto e AVC isquêmico.
<b>Proteção Metabólica</b>	iSGLT2 / Agonistas GLP-1	Redução do risco CV e nefroproteção.	Redução de morte CV e hospitalização por IC.
<b>Controle Glicêmico</b>	Metformina / iSGLT2	HbA1c < 7,0% (individualizado).	Mitigação da micro e macrovasculopatia.
<b>Controle Pressórico</b>	IECA / BRA + Betabloqueadores	< 130 / 80 mmHg.	Proteção de órgãos-alvo e antirremodelamento.

<b>Intervenção</b>	<b>Fármacos / Alvos</b>	<b>Meta Terapêutica / Objetivo</b>	<b>Benefício Clínico Primordial</b>
<b>Reabilitação</b>	Exercício aeróbico + Musculação	> 150 min/semana de atividade sup.	Melhora da FC e redução da mortalidade global.

## 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. Eijsvogels 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, Andreassen 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. Dorresteyn 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.