

Prevenção secundária da doença coronária em pacientes hipertensos

CARLOS V. JARDIM, SILVIA M. TITAN, ALEXANDRE C. PEREIRA, PAULO A. LOTUFO

A prevenção secundária do indivíduo com doença coronária consiste em uma série de medidas farmacológicas e não-farmacológicas que visam a evitar ou minimizar um novo evento cardiovascular. Resultam, portanto, em melhor qualidade de vida, diminuição da taxa de mortalidade cardiovascular e redução do ônus do tratamento de tais pacientes. Neste texto, são discutidos os elementos-chave na prevenção secundária: as medidas não-farmacológicas, como dieta, obesidade, tabagismo, atividade física e controle lipídico, assim como as farma-

cológicas, como o uso de aspirina, betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e terapia de reposição hormonal.

Palavras-chave: prevenção secundária, doença coronária, hipertensão, colesterol, betabloqueadores, aspirina, inibidores da enzima conversora de angiotensina.

HiperAtivo 1999;1:51-6

Departamento de Clínica Médica — FMUSP e Ambulatório Geral e Didático — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Arnaldo, 455 — sala 1216 — CEP 01246-903 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

O ônus das doenças cardiovasculares é elevado, com altas taxas de mortalidade, prevalência elevada de angina do peito e gastos enormes com procedimentos invasivos, internações, medicamentos e aposentadorias.^(1,2) As políticas de prevenção podem ser divididas em três, seguindo o postulado de Geoffrey Rose: estratégia populacional, busca de alto risco e prevenção secundária^(3,4). A estratégia populacional engloba as medidas que atingem indistintamente doentes e saudáveis, portadores ou não de fatores de risco para doenças cardiovasculares, como no exemplo da legislação que vedando o fumo em lugares fechados beneficia a todos. A segunda forma de prevenção é a busca de alto risco, realizada no cotidiano da atividade médica, ao se medir a pressão arterial de todo indivíduo que passa por consulta médica. Por último, a prevenção secundária é um conjunto de medidas destinadas àqueles indivíduos já doentes, como os portadores de angina do peito ou doença arterial periférica e os pacientes que já apresentaram infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os objetivos básicos da prevenção secundária são evitar novo evento cardiovascular e lentificar a progressão da disfunção miocárdica, reduzindo a taxa de óbito entre esses pacientes.

Para atingir esses objetivos, a prevenção secundária engloba mudanças no estilo de vida e uso continuado de medicamentos. No paciente hipertenso, além do controle rígido da

pressão arterial, é fundamental o abandono do tabagismo, a redução do peso corpóreo, a diminuição dos níveis séricos de colesterol e o aumento da atividade física. A prevenção secundária inclui ainda o uso continuado de aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina I e, dentro de alguns critérios, a reposição hormonal em mulheres menopausadas. Essas recomendações encontram-se nas Tabelas I e II.

A adoção conjunta dessas medidas tem se mostrado eficaz. Em um estudo com pós-infartados participando de um programa de recuperação intensivo, abordou-se a importância do abandono do tabagismo, além de orientação dietética e psicológica, e um programa de exercícios físicos. A ocorrência de morte súbita diminuiu em 57% e a mortalidade cardíaca foi reduzida em 26% em um período de seguimento de três anos, comparativamente a indivíduos com o mesmo quadro clínico, mas que foram seguidos da forma rotineira.⁽⁵⁾ Entretanto, com freqüência nota-se que uma gama extensa de intervenções tende a confundir ambos, médico e paciente, sendo necessário o estabelecimento de prioridades na adoção das medidas, principalmente das que envolvam mudanças de comportamento, hábitos e estilo de vida.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Fumantes sem doença coronária morrem em média três anos antes dos não-tabagistas, porém essa diferença aumenta

Tabela I. Recomendações não-farmacológicas para a prevenção secundária de doença coronária.

Fatores de risco	Recomendações
Tabagismo	Incentivar o paciente a largar o hábito em cada consulta; fornecer aconselhamento e, nos casos necessários, terapia com reposição de nicotina ou bupropion
Controle de peso	Recomendar dietas que mantenham o peso em torno do índice de massa corpórea (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros) de 25 kg/m ² . Tabagistas em processo de abandono do vício, mesmo no peso ideal, devem ser orientados a ingerir dieta hipocalórica.
Ingestão de gordura	Reducir o consumo (a gordura deve não exceder 30% do total calórico da dieta, privilegiando-se gorduras com ácidos graxos poliinsaturados e monossaturados, soja/milho/canola e azeite de oliva, respectivamente). O consumo de colesterol diário não deve exceder 300 mg, desde que haja diminuição na quantidade calórica total. Incentivar o consumo de frutas, cereais, verduras e o uso de óleo com baixo teor de gordura saturadas.
Ingestão de sal	Reducir o consumo de sal ao mínimo possível, seguindo a ordem de eliminar o consumo de embutidos, saleiro na mesa e sal na cocção.
Ingestão alcoólica	Desencorajar ao máximo o uso cotidiano ou esporádico em altas doses. Sugerir substituição de destilados e cervejas por vinho
Atividade física	Atividade física aeróbica por 30 minutos, diariamente.

Tabela II. Recomendações farmacológicas para a prevenção secundária de doença coronária.

Fármaco	Recomendações
Betabloqueadores	Utilizar a partir das primeiras 24 horas da instalação do infarto agudo do miocárdio, desde que não haja contra-indicações (broncoespasmo). Recomenda-se o uso de drogas com efeitos comprovados, como propranolol, timolol, atenolol, metoprolol e acebutolol. Parece não haver diferença entre aqueles com e sem ação intrínseca simpatomimética.
Aspirina	Prescrever a todos os pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. Garantir um efetivo controle pressórico para evitar hemorragias cerebrais.
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Indicado em todos os pacientes infartados que cursam com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%), com início do tratamento já nas primeiras 24 horas após o evento isquêmico.
Redutores do colesterol	Utilizar quando não houver redução significativa da relação colesterol total/colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade. As drogas de primeira escolha são os inibidores da HMG-CoA redutase (simvastatina, pravastatina).
Antagonistas dos canais de cálcio	Indicar o uso em condições especiais somente para a angina estável. O uso de rotina no pós-infarto agudo do miocárdio ainda não foi definido.
Terapia de reposição hormonal	Discutir possíveis vantagens com o ginecologista.
Terapia antioxidante	Sem indicação.

para os fumantes com outros fatores de risco para doença coronária, que morrem 10 a 15 anos antes dos não-fumantes.⁽⁶⁾ Além de prevenir a mortalidade cardiovascular, parar de fumar será importante para melhorar as condições respiratórias e diminuir a probabilidade de câncer. A principal arma terapêutica no abandono do tabagismo é a firme e convicta advertência por parte do médico do paciente fumante sobre a absoluta imperiosidade de parar de fumar. O conselho médico consegue taxas de abandono de 5% a 17% em 12 meses em indivíduos sem doença coronária.⁽⁷⁾ Além do conselho médico, outras medidas poderão ser recomendadas como o uso de clonidina, a administração de nicotina intradérmica e o uso de bupropion. A combinação desses dois novos fármacos tem sido extremamente eficaz.⁽⁸⁾ Por fim, o médico deve indicar de forma clara que toda e qualquer medida (como as expostas a seguir) será ineficaz caso não haja a parada do hábito de fumar.

CONTROLE DO PESO E REDUÇÃO DO SAL

A redução do peso corpóreo a valores equivalentes a índice de massa corpórea (IMC = peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros) de 25 kg/m² é fundamental para o controle da hipertensão, independentemente de sexo ou idade.^(9, 10) No subconjunto de fumantes, essa medida é obrigatória, porque há aumento considerável de peso após a cessação do tabagismo.⁽⁷⁾ O controle de peso também é fundamental para prevenir o aparecimento do diabetes e melhorar os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. Apesar de a maioria das dietas hipocalóricas ter quantidade reduzida de sal, torna-se necessário a redução da adição de sal à mesa e durante a cocção e, principalmente, a restrição ao consumo de produtos industrializados.

DIETA

Um equívoco frequente na sugestão de dietas no pós-infarto agudo do miocárdio é que, objetivando reduzir os valores do colesterol sérico, prescreve-se banimento de todas as gorduras sem preocupação com o conteúdo calórico total e com a qualidade do ácido graxo envolvido. O resultado é o aumento da ingestão de carboidratos, com elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e diminuição do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade.⁽¹¹⁾ O primeiro passo em qualquer dieta para hipertensos com doença coronária é o de limitar o aporte calórico total, ingerindo a quantidade de energia em alimentos que mantenha o peso ideal (não superando o IMC de 25 kg/m²). Nesse sentido, a dieta preconizada pela “American Heart Association”⁽¹²⁾ (conteúdo de gorduras de 30% ou menos do consumo total de energia diário, sendo 10% de gorduras com ácidos graxos saturados, 10% monoinsaturados e 10% de poliinsaturados e ingestão de

colesterol menor que 300 mg por dia) pode ser preconizada, desde que dentro dos limites calóricos desejáveis. A melhor opção é aderir a dietas do tipo mediterrâneo, bastante factíveis para a realidade brasileira. Pesquisas realizadas em Lion, França⁽¹³⁾, demonstraram a superioridade da dieta mediterrânea em relação às propostas nos Estados Unidos em pacientes que tinham sofrido infarto agudo do miocárdio. Essa dieta consiste de menor quantidade de calorias, maior proporção de gorduras com ácidos graxos monossaturados (óleo de oliva) e maior quantidade de fibras provenientes de grãos, verduras e frutas. É uma dieta pobre em carne vermelha, produtos derivados do leite e açúcares. A carne de peixe é utilizada com freqüência semanal. É importante frisar que os benefícios observados com a adoção da dieta mediterrânea foram independentes da ação da dieta sobre os níveis de pressão arterial e colesterol, talvez tendo ação antiarritmogênica, visto a grande redução de morte súbita nesse estudo.⁽¹⁴⁾

CONTROLE LIPÍDICO

O primeiro passo é a redução ou a manutenção do peso em valores ideais; o segundo é a adoção de dieta do tipo mediterrâneo, acompanhada de atividade física de rotina; e o terceiro é a redução radical de alimentos com ácidos graxos saturados e colesterol. Caso os objetivos não sejam atingidos, a abordagem medicamentosa com inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A-redutase (as vastatinas) estará indicada, devido às evidências de que seu uso diminui o risco de reinfarto e aumenta a sobrevida nesses pacientes. Estudos como o “Scandinavian Simvastatin Survival Study” (4S)⁽¹⁵⁾ demonstraram que a diminuição de 1 mg/dl na concentração de colesterol sérico total estava associada a queda de 1% do risco de doença coronária. O estudo “Cholesterol and Recurrent Events” (CARE)⁽¹⁶⁾ avança na compreensão de que pacientes com colesterol baixo ou normal (≤ 209 e > 209 mg/dl, respectivamente) no início do estudo podem se beneficiar da redução de seus níveis séricos de colesterol.

ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física desempenha papel importante na reabilitação do pós-infartado, porém como forma de controle de fatores de risco sua importância varia de acordo com o principal fator envolvido. Para o controle ideal da pressão arterial, exercitar-se é secundário à ingestão de dietas hipocalóricas.⁽¹⁷⁾ Entretanto, para a melhora do perfil lipídico a atividade física é um componente fundamental, sem o qual dietas como as prescritas nos Estados Unidos têm pouco valor.⁽¹⁸⁾ O preconizado é a atividade física aeróbica regular por pelo menos meia hora, se possível diariamente. Os maiores benefícios foram encontrados com 5 a 6 horas semanais de atividade física. A orientação médica deve acompanhar a prá-

tica da atividade física diária para que os riscos não superem os benefícios.⁽¹⁹⁾

ASPIRINA

O uso da aspirina como terapêutica no pós-infarto do miocárdio está bem estudado. O efeito cardioprotetor da aspirina deve-se provavelmente a sua capacidade de diminuir a agregação plaquetária e, dessa forma, reduzir o risco de eventos trombóticos.⁽²⁰⁾ Quanto ao paciente hipertenso, havia certa reserva na indicação da aspirina por se temer a incidência aumentada de eventos hemorrágicos cerebrais. Entretanto, o “Hypertension Optimal Treatment Trial” (HOT) demonstrou que 75 mg de aspirina/dia em pacientes com hipertensão controlada podem resultar na redução do número de infartos fatais e não-fatais em até 36%, sendo o mesmo efeito aplicado à prevenção secundária.⁽²¹⁾

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são a pedra fundamental do tratamento pós-infarto do miocárdio. Ainda há um comportamento dos médicos em ignorar, com pouca ou nenhuma base de apoio, os benefícios dos betabloqueadores após o infarto do miocárdio. Em 1995, nos Estados Unidos, somente 58% dos pacientes que não apresentavam contra-indicações receberam betabloqueadores após o infarto do miocárdio. Desses, somente 11% receberam uma dose equivalente a 50% da dose efetiva.⁽²²⁾ No Brasil, entre pacientes hipertensos, a freqüência de betabloqueadores também é baixa.⁽²³⁾ O estudo americano sugere que os médicos acreditam que os betabloqueadores estão contra-indicados em pacientes idosos, diabéticos e também naqueles que apresentam insuficiência cardíaca. Entretanto, a única contra-indicação absoluta é a história de broncospasmo. Estudos como o “Norweigean Multicenter Trial” (NMT)⁽²⁴⁾ e o “Beta-blocker Heart Attack Trial” (BHAT)⁽²⁵⁾ demonstraram grande queda na mortalidade geral e na morbidade cardiovascular em pacientes medicados com betabloqueadores algumas semanas após o infarto do miocárdio. Os mecanismos de ação dessa classe de drogas ainda não estão totalmente explicados, mas presume-se que sua ação se baseie na redução da demanda de oxigênio, já que a queda na freqüência cardíaca e na pressão arterial oferece menos risco ao tecido cardíaco isquêmico. Assim, seus efeitos sobre a mortalidade devem ser consequência de queda nas freqüências de ruptura miocárdica, reinfarto, fibrilação ventricular e ruptura de placas de ateroma.⁽²²⁾

Quanto ao momento de administração do betabloqueador, há evidências suficientes de que a administração dessas drogas nas primeiras 24 horas pós-infarto tem impacto positivo na redução da mortalidade. Os estudos BHAT e NMS também demonstraram que o uso mais prolongado de

betabloqueadores associa-se à queda de mortalidade nesses grupos.

Outro aspecto a ser analisado é a atividade simpatomimética intrínseca dos betabloqueadores, que indica o grau de agonismo parcial dessas drogas, ou seja, a capacidade de ativar os betarreceptores mesmo na ausência de catecolaminas. Essa propriedade é interessante na medida em que um antagonismo total poderia submeter o paciente a, por exemplo, bradicardia indesejável. A princípio, acreditava-se que os betabloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca seriam menos efetivos que os sem atividade simpatomimética intrínseca. Entretanto, não foram demonstradas diferenças significativas da mortalidade total entre esses dois grupos de betabloqueadores. Quanto à escolha do betabloqueador, devem-se considerar os seguintes fatores: eficácia, tolerância, formulação, duração da ação e presença ou não de atividade simpatomimética intrínseca ou beta-1 seletividade. Nem todos os betabloqueadores demonstraram efeitos benéficos quando usados em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. Aqueles que demonstraram maior impacto sobre a morbidade e a mortalidade cardíacas são o propranolol, o timolol, o metoprolol, o atenolol e o acebutolol.⁽²²⁾ Mesmo considerando que alguns desses medicamentos estão associados a alterações nos níveis séricos de lípides e controle da glicemia, o benefício supera em muito esses possíveis efeitos negativos.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina estariam mais bem indicados para os pacientes que apresentam infartos extensos do miocárdio, sinais clínicos de insuficiência cardíaca ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%. Para esse grupo há redução significativa da mortalidade.⁽²⁶⁾ Há evidência de que os inibidores da enzima conversora de angiotensina são efetivos na redução de eventos isquêmicos após o infarto do miocárdio (infarto recorrente, angina instável e morte por reinfartos).⁽²⁷⁾ É, portanto, consenso que os inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser utilizados em todos os pacientes que apresentarem infarto agudo do miocárdio complicado por disfunção ventricular esquerda sintomática ou assintomática. O tratamento deve ser iniciado nas primeiras 24 a 48 horas após o infarto e deve ser mantido especialmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

ANTAGONISTAS DE CANAIS DE CÁLCIO

O uso dessas drogas ainda não está bem definido quando se trata de sua aplicação para prevenção secundária de doença coronária. Acredita-se que os pacientes pós-infarto pode-

riam se beneficiar com seu uso devido à ação inotrópica negativa, à redução da condução nodal e à vasodilatação sistêmica e periférica. Há evidências de que a nifedipina estaria associada a aumento de mortalidade e reinfarto⁽²⁸⁾, porém seu uso para pacientes com angina estável é aparentemente seguro.⁽²⁹⁾ O diltiazem aumenta os eventos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (com fração de ejeção < 40%), ao passo que em pacientes com função ventricular esquerda preservada há diminuição desses eventos.⁽³⁰⁾ Com base nesses e em outros estudos, o uso rotineiro dos bloqueadores de canais de cálcio deve ser evitado.

REPOSIÇÃO HORMONAL

A hipótese de que o estrogênio representa fator de proteção para a doença coronária na mulher é reforçada pelo aumento de eventos cardiovasculares após a menopausa natural, a menopausa cirúrgica e a falência precoce dos ovários. Vários estudos observacionais demonstraram que mulheres que fazem uso da reposição têm incidência reduzida de infarto agudo do miocárdio. Um estudo de três anos realizado em mulheres pós-menopausa (“Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions”)⁽³¹⁾ demonstrou melhora do perfil lipídico. Contudo, uma análise recente (“Women’s Health Study”) demonstrou que as mulheres que fazem uso da reposição hormonal apresentam aumento da atividade inflamatória (medida pela proteína C reativa), provavelmente um fator desestabilizador da placa aterosclerótica. O único ensaio clínico publicado (“Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study”)⁽³²⁾ demonstrou que os efeitos da reposição hormonal em pacientes com infarto agudo do miocárdio foram nulos após quatro anos de administração, considerando-se o risco de reinfarto e a mortalidade cardiovascular em geral. No momento, para a mulher hipertensa no pós-infarto, a prescrição

de reposição hormonal não é uma medida prioritária nem fundamental, podendo ser utilizada ou não, avaliando-se outros aspectos juntamente com o ginecologista.

TERAPIA ANTIOXIDANTE

As modificações oxidativas sofridas pelo colesterol (porção ligada à lipoproteína de baixa densidade) na parede arterial parecem ser a via final na aceleração do processo aterosclerótico. Assim, alguns estudos epidemiológicos testaram o uso de vários antioxidantes, seja na dieta, seja pelo uso de comprimidos de vitaminas. No entanto, os ensaios clínicos com sucesso testando vitaminas em pacientes com doença coronária resumem-se ao “Cambridge Heart Antioxidant Study” (CHAOS).⁽³³⁾ Esse estudo, testando vitamina E em 2.002 pacientes com doença coronária seguidos por 510 dias em média, demonstrou menor número de reinfartos no grupo com vitamina E, porém sem alteração na mortalidade geral. Por isso, a prescrição de vitaminas não está indicada, uma vez que os benefícios decorrentes de seu uso são ainda duvidosos, além do aumento dos custos do tratamento.

CONCLUSÃO

A prevenção secundária da doença coronária em pacientes hipertensos deve ser encarada como prioridade, devido a sua expressiva taxa de sucesso na diminuição de novos eventos coronários e do aumento da sobrevida.

O atendimento ao hipertenso que sofreu evento coronário é trabalhoso e requer forte relação médico-paciente. O clínico deve atentar para co-morbidades psiquiátricas, que podem dificultar a continuidade do tratamento, e informar o paciente sobre todas as etapas da prevenção secundária, que deverão ser respeitadas pelo restante da vida.

Secondary prevention of coronary heart disease in hypertensive patients

CARLOS V. JARDIM, SILVIA M. TITAN, ALEXANDRE C. PEREIRA, PAULO A. LOTUFO

Secondary prevention in coronary heart disease is very important in order to reduce new cardiovascular events and decrease mortality rate. It is composed by both non-pharmacological and pharmacological measures. In this text, we aimed to discuss the current recommendations regarding diet, obesity, smoking, physical activity, cholesterol reduction, use of aspirin, beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and hormone replacement therapy in the patient with coronary heart disease. The application of secondary prevention is one of the most important points in the treatment of coronary heart disease patients.

Key words: secondary prevention, coronary heart disease, hypertension, cholesterol, beta-blockers, aspirin, angiotensin converting enzyme inhibitors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lotufo PA. Epidemiologia das doenças isquêmicas no Brasil. In: Lessa I, coord. O Adulto Brasileiro e as Doenças da Modernidade. Epidemiologia das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis. São Paulo-Rio de Janeiro: Editora Hucitec/Abraco, 1998;pp.77-96.
2. Lotufo PA. Mortalidade prematura por doenças cardíacas no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol 1998;70:321-5.
3. Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992.
4. Lotufo PA. Os fundamentos da prevenção das doenças cardiovasculares. In: Porto CC. Doenças do Coração. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1998.
5. Kallio V, Hamalainen H, Hakkila J, et al. Reduction in sudden deaths by a multifactorial intervention programme after acute myocardial infarction. Lancet 1979;2:1091-4.
6. Wilhemsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975;1:415-20.
7. Hays JT, Hurt RD, Dale LC. Smoking cessation. In: Manson JE. Prevention of Myocardial Infarction. New York: Oxford University Press, 1996;pp.99-129.
8. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-91.
9. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. Arch Intern Med 1997;157:657-67.
10. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA 1998;279:839-46.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1997;337:1491-9.
12. American Heart Association. Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for physicians and health professionals by the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1988;77:721A-724A.
13. de-Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Circulation 1999;99:779-85.
14. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease. The Lyon diet heart study. Circulation 99:733-5.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
17. Katzel LI, Bleeker ER, Colman EG, et al. Effects of weight loss vs. aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. JAMA 1995;274:1915-21.
18. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. N Engl J Med 1998;339:12-20.
19. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995;273:402-7.
20. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1997;96:2751-3.
21. Hansson L, Zanchetti AM, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
22. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trial to clinical practice. J Am Coll Cardiol 1995;25:1327-32.
23. Akashi D, Issa FK, Pereira AC, et al. Tratamento anti-hipertensivo. Prescrição e custo das drogas. Pesquisa em hospital terciário. Arq Bras Cardiol 1998;71:55-7.
24. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981;304:801-7.
25. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. JAMA 1982;247:1707-14.
26. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial — the SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327:669-77.
27. Ambrossioni E, Borghi C, Magnani B, SMILE Study Investigators. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after acute anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995;332:80-5.
28. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-31.
29. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. Hypertension 1999;33:24-31.
30. Multicentre Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385-92.
31. The writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The PEPI Trial. JAMA 1995;292:5-8.
32. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
33. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781-6.