

# PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO ENFARTE DO MIOCÁRDIO

A. LAUREANO SANTOS

UTIC-Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

As medidas mais eficazes na abordagem global das manifestações da cardiopatia isquémica são as medidas preventivas. A prevenção secundária do E M envolve as seguintes áreas de intervenção: a) - limitação das consequências funcionais e psicológicas do acidente agudo; b) - identificação dos doentes em risco de novos acontecimentos derivados da isquemia do miocárdio ou das suas consequências, nomeadamente o re-enfarte e a morte súbita; c) - instituição de medidas terapêuticas médicas e cirúrgicas que prolonguem a vida e impeçam ou contrariem a deterioração funcional e o aparecimento de sintomas; d) - instituição de medidas que contrariem ou reduzam a progressão da doença inicial, a qual, na quase totalidade dos casos, é a aterosclerose. Abordam-se neste texto as medidas que contrariam a evolução da doença e as suas consequências após um episódio de enfarte do miocárdio. Refere-se brevemente a importância da correção dos seguintes factores: estilo de vida e exercício físico, inalação do fumo do tabaco, níveis plasmáticos dos lípidos, hipertensão arterial e terapêutica de substituição dos estrogénios na mulher após a menopausa. Refere-se a terapêutica farmacológica na prevenção secundária do enfarte, nomeadamente com a utilização dos seguintes grupos de fármacos: bloqueadores adrenérgicos beta, agentes antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina II.

## SUMMARY

### Secondary Prevention of Myocardial Infarction

Preventive measures are the most powerful measures to treat manifestations of ischemic cardiopathy. Secondary prevention of myocardial infarction involves the following intervention areas: a) Limitation of adverse physiological and emotional consequences of the acute illness; b) Identification of the patients particularly exposed to the risk of new episodes of ischemic cardiopathy or to their consequences, namely reinfarction and sudden death; c) Institution of therapeutic attitudes, surgical or medical, that can prolong life and can oppose functional deterioration and prevent symptoms; d) Institution of measures that can oppose the progression of the initial disease that is, in almost all cases, atherosclerosis. Measures that can oppose the progression of cardiac disease and its consequences after an episode of myocardial infarction, and measures that can oppose the evolution of atherosclerosis are described in this article. The measures that can influence the risk factors after an episode of myocardial infarction are briefly commented: characteristics related to life style and physical exercise; smoking habits; plasmatic lipid levels; high blood pressure; and therapeutic substitution with estrogens after menopause. Pharmacological interventions in secondary prevention of myocardial infarction are described, namely with the following groups of substances: beta-adrenergic blocking agents; platelet active agents; anticoagulants; and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

## INTRODUÇÃO

A observação da história natural e das características epidemiológicas das manifestações clínicas da cardiopatia isquémica sugerem que as medidas mais eficazes na abordagem global destas situações sejam as medidas preventivas. Os avanços extraordinários que a ciência e a tecnologia actuais têm facultado no diagnóstico e na terapêutica da isquemia do miocárdio têm tido apenas uma repercussão limitada nas estatísticas globais, sobretudo pela alta mortalidade do episódio inicial do enfarte do miocárdio (EM). Dois em cada dez EM surgem como mortes súbitas, ocorrendo dois terços destes óbitos na comunidade extra-hospitalar antes de ser possível utilizar as medidas que as poderão evitar<sup>1-3</sup>. As acções com o objectivo de reduzir substancialmente esta mortalidade precoce do EM são muito difíceis de instituir generalizadamente. As medidas de prevenção, aceites como formas de cultura, serão seguramente as que poderão ter maior repercussão nas estatísticas através das alterações do estilo de vida e da educação para a saúde. Outras medidas com importância epidemiológica serão a instituição sistemática dos meios de prevenção secundária do enfarte do miocárdio e da angina de peito. Nestes casos têm os clínicos uma responsabilidade acrescida visto que os doentes, após a eclosão de um episódio agudo, encontram-se quase sempre bem referenciados. A generalização das medidas preventivas contribuiu seguramente para o notável declínio de 43 % na mortalidade cardiovascular nos EUA nas duas últimas décadas<sup>1</sup>.

No nosso país ainda não se verificou a estabilização da mortalidade por doenças isquémicas do coração sugerindo que existe uma larga margem de intervenção em todos os domínios da luta contra aquelas doenças (Quadro I)<sup>4</sup>.

*Quadro I - Número de mortes por ano motivados por doenças isquémicas do coração e pelas doenças cerebrovasculares em Portugal (1986-1996)<sup>4</sup>*

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
D. isq coração	8323	8775	8781	9490	9530	9374	9982	9052	9085	9355
D. cereb vasc	23694	24003	22801	24640	25056	23880	24749	22870	23439	23661

Em Portugal as doenças isquémicas do coração constituem a segunda causa de morte (Quadro II)<sup>4</sup>. Sublinhe-se que o nosso país tem uma das taxas de mortalidade padronizadas mais baixas da Europa por doenças isquémicas do coração e que ocupa actualmente o segundo lugar na mortalidade por doenças do aparelho circulatório. (Quadro III)<sup>5</sup>.

As medidas de prevenção secundária no EM têm os seguintes objectivos: 1 - aumentar as possibilidades de

*Quadro II - Principais causas de morte em Portugal no ano de 1996<sup>4</sup>*

	Doenças isquémicas do coração	Doenças cerebrovasculares	Tumores malignos ap. digestivo	Afecções mal definidas
Norte	2.012	7.944	2.544	4.978
Centro	1.289	5.000	1.444	2.913
Lisboa e Vale do Tejo	4.201	7.039	2.874	2.559
Alentejo	807	1.656	506	891
Algarve	368	1.079	294	718
Açores	395	494	145	174
Madeira	203	423	148	411
Outras residências	80	26	11	57
TOTAL	9.355	23.661	7.966	12.701

Total de óbitos em 1996 - 107.259

*Quadro III - Taxas de mortalidade padronizadas. Comparações internacionais entre países da EU, 1994(%ooo)<sup>5</sup>*

Países	Global	D. ap. circulatório	D. isquémica coração	D. cerebrovascular	T. malignos	Acid. de trânsito
Portugal	856,7	352,7	75,6	187,7	167,0	20,9
Alemanha	778,8	352,6	152,3	82,5	99,0	11,1
Áustria	755,2	305,6	148,9	83,6	190,9	14,5
Bélgica	770,2	267,7	81,0	66,8	214,5	15,4
Dinamarca	849,5	313,8	165,1	67,1	235,3	9,2
Espanha	692,0	259,3	72,8	78,8	178,2	14,8
Finlândia	765,4	269,1	206,8	86,5	160,8	8,6
França	639,6	182,8	54,3	46,0	194,3	13,5
Grécia	701,6	340,4	87,2	123,6	162,9	19,8
Holanda	725,3	271,9	112,4	64,0	210,2	11,2
Irlanda	895,4	401,3	225,2	82,6	220,0	11,2
Itália	695,5	284,8	90,0	85,5	199,9	13,3
Luxemburgo	741,5	297,5	102,4	87,7	197,1	16,6
Reino Unido	762,0	321,6	186,1	74,7	209,6	6,0
Suécia	688,9	241,8	172,0	65,8	163,7	6,3

sobrevivência; 2 - reduzir ao mínimo possível a emergência de episódios agudos resultantes da doença isquémica do coração (v. g. novos enfartes do miocárdio, episódios de angina de peito, arritmias ou manifestações de insuficiência cardíaca); 3 - contrariar a repercussão da doença na qualidade de vida dos doentes; 4 - minimizar a necessidade de reinternamentos hospitalares, nomeadamente os que se destinam a procedimentos de revascularização do miocárdio (angioplastia e cirurgia); 5 - prevenir outras complicações. A prevenção secundária do EM envolve as seguintes áreas de intervenção: a) - limitação das consequências funcionais e psicológicas do

acidente agudo; b) - identificação dos doentes em risco de novos acontecimentos derivados da isquemia do miocárdio ou das suas consequências, nomeadamente o reinfarto e a morte súbita; c) - instituição de medidas terapêuticas médicas e cirúrgicas que prolonguem a vida e impeçam ou contrariem a deterioração funcional e o aparecimento de sintomas; d) - instituição de medidas que contrariem ou reduzam a progressão da doença inicial, a qual, na quase totalidade dos casos, é a aterosclerose.

Os temas referentes às duas primeiras alíneas foram tratados em artigos anteriores neste número da Acta Médica Portuguesa. Procuraremos neste texto referir-nos às medidas que comprovadamente contrariam a evolução da doença cardíaca e das suas consequências após o episódio do enfarte, e as medidas que contribuem para a redução da progressão da aterosclerose.

Existe actualmente uma abundante literatura nos domínios das ciências básicas, das ciências clínicas e das ciências epidemiológicas documentando numerosas vias de prevenção da doença das artérias coronárias. A pesquisa nos domínios do endotélio vascular, da placa aterosclerótica e da sua estabilização, da biologia da parede vascular e das suas múltiplas inter-acções, juntamente com as observações epidemiológicas das manifestações da cardiopatia isquémica permitiram criar expectativas de intervenção eficazes nos factores de risco vascular, actualmente com expressão clínica evidente. Existe uma relação entre o nível de actividade inflamatória na parede arterial, a qual parece ser a característica fundamental da evolução da aterosclerose, e a presença (e eventualmente a exuberância) dos factores de risco. É razoável admitir-se que a redução da presença e da intensidade daqueles factores tenha influência na redução do número de eventos ligados à história natural das doenças resultantes da isquemia do miocárdio. Por exemplo, foi possível demonstrar que a indução da baixa dos lípidos plasmáticos com objectivos de prevenção primária e secundária do enfarte do miocárdio aumenta a sobrevivência global e diminui a probabilidade da ocorrência e de recorrência da doença<sup>6-9</sup>. Foi mesmo demonstrado que os efeitos se verificam em todos os grupos etários, incluindo os dos velhos, as mulheres, os portadores de diabetes e de hipertensão arterial<sup>10</sup>. Por outro lado, os ensaios efectuados com objectivos da avaliação da regressão da aterosclerose nos leitos vasculares coronários e carotídeos indicam que a progressão da doença pode ser atenuada e que provavelmente será possível a sua regressão<sup>11</sup>. Estes resultados só foram ser possíveis por actuação nos processos fisiopatológicos que conduzem à trombose e à oclusão vascular através da

estabilização de placas vulneráveis e instáveis que provavelmente se transformarão em lesões fibróticas, com escassos sinais inflamatórios, pouco susceptíveis aos factores que conduzem à fissuração e à ulceração, as quais constituem o início mais provável dos processos de tromboformação<sup>12,13</sup>. Neste texto iremos abordar as intervenções nos factores de risco e as terapêuticas farmacológicas que comprovadamente desempenham papéis importantes na prevenção secundária do enfarte do miocárdio.

## REDUÇÃO DOS FACTORES DE RISCO NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO E M

### Inalação do fumo do tabaco

A inalação do fumo de tabaco tem múltiplos efeitos deletérios cardiovasculares. O fumo do tabaco contém mais de 4.000 substâncias biologicamente activas sendo provavelmente a nicotina e o monóxido de carbono as que têm maior repercussão imediata no aparelho cardiovascular<sup>14</sup>. Os estudos necrópsicos demonstram que a presença e a extensão das lesões vasculares ateroscleróticas, sobretudo nas artérias de médio e de grande calibre, se relacionam directamente com a duração da exposição e com a quantidade diária de fumo de tabaco inalado. Quer a inalação aguda quer a crónica diminuem o aporte de oxigénio e aumentam o consumo de oxigénio pelo miocárdio. A inalação aguda do tabaco aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial. A inalação crónica pode fazer baixar a pressão arterial basal, mas cada cigarro inalado provoca sempre aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Este efeito hemodinâmico é provocado fundamentalmente pela absorção 50 a 150 µg de nicotina em cada inalação do fumo. A nicotina actua como um agonista adrenérgico libertando adrenalina e noradrenalina. A subida da pressão arterial e o aumento das resistências periféricas estão directamente dependentes da subida dos níveis plasmáticos da nicotina e acentuam-se com a idade. O efeito da inalação do fumo de um cigarro nos fumadores habituais e nos não fumadores é semelhante, se bem que o efeito no aumento da frequência cardíaca seja mais notável nos não fumadores. Para além dos efeitos hemodinâmicos, o efeito adrenérgico pode desencadear arritmias que são responsáveis pela maior probabilidade de morte súbita nos fumadores<sup>15</sup>. Estes factos sugerem que um único cigarro possa desencadear um acidente grave quer nos fumadores habituais quer nos não fumadores.

O fumo do cigarro contém 2 % a 6 % de monóxido de carbono. Este liga-se irreversivelmente à hemoglobina diminuindo a capacidade de transporte de oxigénio pelo

sangue. A exposição crónica ao monóxido de carbono diminui a capacidade funcional da hemoglobina e da mioglobina muscular. Um fumador médio tem níveis de carboxi-hemoglobina aproximadamente de 5 %. Existe uma relação directa entre os níveis hemáticos de carboxi-hemoglobina e o limiar da angina de peito<sup>16</sup>. Nos mecanismos de toxicidade vascular da inalação do fumo do tabaco estão incluídos as lesões do endotélio, a inflamação da parede vascular, o vasoespasmos e a libertação de factores agregantes plaquetários.

A manutenção dos hábitos tabáquicos após o EM duplica a probabilidade de novo enfarte e de morte. O seguimento de dez anos dos doentes incluídos no Coronary Artery Surgery Study (CASS), todos com doença das artérias coronárias bem documentada metade dos quais tendo sido submetidos a cirurgia de revascularização coronária, demonstrou que os fumadores que suspenderam o tabaco tiveram maior sobrevivência, menos hospitalizações, menos episódios de angina, e menos limitação da actividade física<sup>17</sup>. Noutro estudo documentou-se a maior probabilidade de re-estenose após angioplastia coronária entre os fumadores<sup>18</sup>.

Após o enfarte do miocárdio os riscos aumentados de novo enfarte e de morte súbita provenientes do tabaco diminuem rapidamente após a suspensão dos hábitos inalatórios, aproximando-se, após três anos de suspensão, dos riscos correspondentes dos sobreviventes de um enfarte que não fumam<sup>19,20</sup>. A conjunção de vários estudos ligados à suspensão do tabaco demonstrou que a decisão de não fumar constitui a medida com relação custo-eficácia mais favorável na prevenção secundária do EM<sup>21</sup>.

O papel da intervenção do médico na motivação dos doentes para suspender o tabaco é determinante nos resultados que é possível alcançar. Frequentemente o EM constitui a primeira manifestação da doença isquémica do coração. Não pode perder-se a oportunidade de utilizar todos os mecanismos persuasivos aproveitando, nomeadamente, a oportunidade da saída do hospital para mostrar os inconvenientes da manutenção dos hábitos que podem prejudicar gravemente. Muitos doentes conseguem libertar-se dos hábitos tabáquicos apenas através da influência dos seus médicos ou dos seus enfermeiros. Para outros é útil a frequência de consultas com um programa de intervenção estruturado e organizado. Existem preparados transdérmicos e orais que libertam nicotina os quais podem ajudar a suspensão dos hábitos tabáquicos nalguns doentes; não são, no entanto, isentos de riscos, devem ser usados apenas temporariamente e sob vigilância fora do período do

enfarte agudo e não podem ser utilizados simultaneamente com a manutenção dos hábitos tabáquicos.

### Dislipidemias

A hipercolesterolemia constitui um dos factores de risco determinantes da recorrência do EM e da morte após um primeiro episódio<sup>22</sup>. Os primeiros ensaios de prevenção primária e alguns estudos com um número limitado de doentes submetidos a angiografias demonstraram uma diminuição da taxa de novos episódios isquémicos e redução do número de lesões vasculares quando os doentes foram submetidos a um regime dietético e farmacológico eficaz na redução da colesterolemia<sup>11,23</sup>. Os ensaios extensos de prevenção secundária da cardiopatia isquémica mais recentes demonstraram que a redução da colesterolemia com os inibidores da HMG-Co redutase em doentes que tiveram um enfarte do miocárdio, quer tenham tido antecedentes de hipercolesterolemia quer tenham valores da colesterolemia *dentro dos limites tidos como normais*, foi muito eficaz na redução da mortalidade cardiovascular, na mortalidade global e na redução do número de eventos cardiovasculares, nomeadamente, na redução do número de novos enfartes<sup>7,8,10</sup>. No ensaio CARE<sup>8</sup> não se verificou eficácia na baixa da colesterolemia nos doentes com valores do colesterol LDL abaixo de 125 mg/dl. As regras de actuação do painel de peritos do National Cholesterol Education Program (NCEP) impõem, nos doentes com manifestações de cardiopatia isquémica, nomeadamente com antecedentes de EM, os seguintes objectivos da terapêutica: valores máximos de colesterol das lipoproteínas de baixo peso molecular (cLDL) - 100 mg/dL (2,59 mmol/L); valores mínimos do colesterol das lipoproteínas de alto peso molecular (cHDL) - 35 mg/dL (0,91 mmol/L)<sup>24</sup>.

Os lípidos no soro estão alterados a partir de algumas horas após um episódio de EM, provavelmente pela resposta inflamatória à existência de necrose tissular. A avaliação dos lípidos deve pois ser feita nas primeiras 6 a 8 horas após o enfarte ou então apenas 6 a 8 semanas depois<sup>25</sup>. Todos os doentes com EM devem ter uma avaliação adequada dos seus lípidos séricos durante o internamento hospitalar ou imediatamente quando for oportuno com o objectivo de se conseguir a sua correcção.

O tratamento das hiperlipidemias dos doentes com EM deve iniciar-se durante o internamento com uma dieta contendo diariamente menos de 7 % do total de gorduras saturadas e menos de 200 mg de colesterol total na dieta (dieta de grau II da American Heart Association)<sup>24,26</sup>. Se o

doente tiver um valor de colesterol correctamente avaliado superior a 200 mg/dL muitos clínicos iniciam terapêutica farmacológica presumindo que apenas a dieta não conseguirá corrigir os valores da colesterolemia. Os fármacos actualmente mais eficazes na correcção do cLDL elevado são os inibidores da HMG-Co redutase. A niacina é relativamente eficaz na elevação do cHDL e as resinas (colestiramina) podem aumentar a eficácia das outras medidas terapêuticas nos casos resistentes.

Se bem que os valores do cHDL abaixo de 35 mg/dL constituam um poderoso factor de risco do EM não está demonstrado o benefício da sua correcção isolada. É prudente, no entanto, tentar a sua correcção com a prescrição de exercício físico, sobretudo nos doentes que têm também valores elevados de cLDL. Não existe a certeza da indicação para corrigir farmacologicamente os valores dos triglicéridos séricos. É prudente, no entanto, corrigir os valores de triglicéridos superiores a 400 mg/dL através da instituição da dieta e eventualmente através da utilização de fármacos como o gemfibrozil ou a niacina<sup>1</sup>.

#### **A modificação do estilo de vida e o exercício físico**

O estilo de vida dos doentes, o seu estado emocional, o apoio da sua família e o seu enquadramento social podem ter muita importância no prognóstico do enfarte do miocárdio<sup>27,28</sup>. A ausência de um apoio social eficaz foi identificado como um factor de risco independente de mortalidade após o enfarte do miocárdio depois de terem sido anulados os factores de risco clínicos, os derivados da função ventricular esquerda e os do estado anatómico das artérias coronárias<sup>27</sup>. As técnicas de redução dos factores de sobrecarga psicológica podem fazer reduzir o número de eventos dependentes da doença nos doentes após o enfarte do miocárdio<sup>28-30</sup>. Existem programas de reabilitação após EM estruturados e organizados que incluem a avaliação individual e a tentativa de redução dos factores de risco, a avaliação e a abordagem psicológica e um programa escalonado de exercício físico<sup>1,26</sup>.

Existem numerosos estudos documentando os efeitos benéficos do exercício aeróbico programado na capacidade funcional dos doentes após o EM. O exercício contribui para a perda de peso, para a redução dos valores da pressão arterial e do nível de triglicéridemia, para o aumento do cHDL e, juntamente com a dieta, para a baixa do cLDL. Uma análise conjunta de alguns desses estudos demonstrou uma redução de 20 a 25 % na mortalidade quando os grupos de intervenção foram comparados com a evolução dos grupos controlo; no entanto,

na maior parte destes estudos, é difícil separar o efeito isolado do exercício físico das intervenções noutros domínios do programa de reabilitação pós-enfarte<sup>31</sup>. Além da possível redução na mortalidade, os programas estruturados de reabilitação física e psicológica podem facultar uma melhoria da qualidade de vida dos doentes sem aumentar significativamente a sobrecarga económica<sup>32</sup>.

O exercício físico a aconselhar deve ser prescrito individualmente e avaliado por monitor habilitado. A intensidade e a duração do exercício deve atingir e não ultrapassar 60 a 75 % da capacidade máxima aeróbica (70 a 85 % da frequência cardíaca máxima atingida na prova de esforço), requerendo habitualmente duas ou três sessões por semana com uma duração de 20 a 30 minutos. Se não é possível a presença num programa estruturado de reabilitação física após o EM, os doentes sem queixas e numa situação clínica estável devem manter sessões de exercício físico aeróbico de 20 a 40 minutos três a cinco dias na semana, não excedendo os valores da sua frequência cardíaca correspondentes a 70 a 75 % do valor máximo da frequência cardíaca atingida durante a prova de esforço; não deve nunca existir sintomas de isquemia do miocárdio, de insuficiência cardíaca e de arritmias. Este tipo de exercícios deve ser precedido por outros de menor intensidade e de intensidade crescente nas semanas que os precedem; o doente deve ser observado regularmente pelo seu médico<sup>31</sup>.

#### **O tratamento da hipertensão arterial**

Os estudos de *Framingham* demonstraram que o prognóstico tardio do EM é prejudicado pela presença de hipertensão arterial<sup>33,34</sup>. Existem até estudos que documentam aumentos da mortalidade de 50 % nos doentes hipertensos não controlados no termo de um ano após o enfarte<sup>35</sup>. No entanto, não existem estudos prospectivos controlados que documentem que o tratamento eficaz da pressão arterial no período após a ocorrência de EM tenha efeitos na mortalidade subsequente. Existem apenas alguns estudos epidemiológicos de sobrevivência e de farmacovigilância que sugerem a existência de menor mortalidade nos doentes pós-enfarte com controlos adequados da pressão arterial<sup>36</sup>. Num ensaio prospectivo contra placebo com doentes hipertensos, num grupo com antecedentes de EM documentou-se uma baixa de 20 % na mortalidade no grupo sob terapêutica (não estatisticamente significativo)<sup>37</sup>.

Recomenda-se o controlo da pressão arterial com valores da pressão sistólica e diastólica respectivamente abaixo de 140 e de 90 mmHg. Deve existir um regime

adaptado a cada doente que incluirá a restrição de sódio na dieta, a redução do peso, a restrição do aporte de bebidas alcoólicas e o exercício físico. O tratamento farmacológico deverá ser bem tolerado e deverá incluir preferencialmente as substâncias cuja administração demonstrou reduzir a mortalidade tardia do EM (bloqueadores adrenérgicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina II)<sup>26,32</sup>.

### A queda do nível dos estrogénios

A queda do nível de estrogénios no período pós-menopausa da mulher constitui um factor de risco de doença coronária potencialmente modificável através de uma intervenção terapêutica. Não existem resultados de estudos prospectivos e aleatorizados de prevenção secundária no enfarte do miocárdio relacionados com a terapêutica de substituição hormonal no período pós-menopausa. No entanto, numa análise de 32 estudos epidemiológicos que incluam aquele tipo de intervenção, esta terapêutica estava associada a uma redução de 30 a 40 % do número de eventos cardiovasculares<sup>38</sup>. O benefício da protecção cardiovascular foi maior nas mulheres que haviam tido um acidente vascular cerebral ou um acidente coronário anterior<sup>39</sup>. Noutros estudos foram documentados resultados semelhantes<sup>40</sup>.

Os benefícios da acção protectora cardiovascular da terapêutica de substituição hormonal faz-se fundamentalmente através do efeito sobre os lípidos plasmáticos. Os estrogénios conjugados utilizados nas doses adequadas fazem diminuir as taxas da colesterolemia total, aumentam os níveis de cHDL e fazem diminuir os níveis de cLDL e de Lp(a); fazem, por outro lado, subir os níveis da trigliceridemia. Estas substâncias parecem também desempenhar um papel favorável protector do endotélio vascular, demonstraram efeitos redutores dos níveis de fibrinogénio plasmático e uma intervenção útil sobre o activador do plasminogénio tissular. Existem receptores de estrogénios nas paredes vasculares; aquelas substâncias estimulam a produção local e aumentam a vida média da prostaciclina. Por outro lado, conhece-se bem que a administração crónica de estrogénios provoca um aumento da incidência do carcinoma da mama e do carcinoma do endométrio<sup>41</sup>.

Se bem que exista actualmente a demonstração epidemiológica do benefício da terapêutica de substituição hormonal na prevenção secundária, são necessários estudos prospectivos com uma metodologia rigorosa a fim de se poderem confirmar os dados de informação actualmente disponíveis. Persistindo algumas incertezas, as regras de intervenção propostas em conjunto pela

Associação Americana do Coração e pelo Colégio Americano de Cardiologia na prevenção secundária do EM postulam que as mulheres sejam completamente informadas dos potenciais benefícios da terapêutica de substituição hormonal, que as decisões de tratar sejam tomadas com a sua participação, com a colaboração do médico de família e do médico ginecologista<sup>26</sup>.

## TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO E M

### Bloqueadores adrenérgicos beta

Houve múltiplos ensaios clínicos reunindo dezenas de milhares de doentes utilizando uma metodologia rigorosa - prospectivos, contra placebo e com aleatorização - que demonstraram benefícios na prevenção secundária do enfarte do miocárdio com a administração regular e mantida de fármacos bloqueadores adrenérgicos beta. Nestes ensaios a aplicação dos medicamentos iniciou-se durante o internamento hospitalar ou num período imediatamente a seguir e, na sua maior parte, manteve-se subsequentemente por vários anos<sup>23</sup>. A eficácia deste tipo de fármacos na prevenção de novos enfartes e da morte súbita foi demonstrada para o propranolol<sup>42</sup>, para o timolol<sup>43</sup> e para o metoprolol<sup>44</sup>. No conjunto a mortalidade global foi reduzida entre 25 e 35 %<sup>43</sup>. Os bloqueadores adrenérgicos beta com acção simpaticomimética intrínseca não demonstraram eficácia, provavelmente porque a redução da frequência cardíaca constitui um elemento importante na intervenção terapêutica.

O benefício maior ocorreu nos doentes com enfartes anteriores, mais extensos, assintomáticos e com disfunção ventricular esquerda incipiente. A intervenção parece ser menos útil nos enfartes inferiores e nos doentes com perfil de baixo risco<sup>1</sup>. As contra-indicações para a administração crónica dos bloqueadores adrenérgicos nos ensaios efectuados incluíram as manifestações de insuficiência cardíaca, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a existência de bloqueios auriculoventriculares do primeiro ou do segundo grau (quando não existia estimulação cardíaca artificial) e disfunção grave do nó sinusal.

Assim, todos os doentes que têm um enfarte do miocárdio sem uma contra-indicação para a administração de fármacos bloqueadores adrenérgicos beta devem ser submetidos à administração continuada daqueles fármacos. O tratamento deve iniciar-se na fase aguda e deve manter-se indefinidamente. Os doentes com baixo risco de novas manifestações de cardiopatia

isquêmica terão um menor benefício com esta terapêutica<sup>26</sup>.

### Agentes antiagregantes plaquetários

Houve múltiplos ensaios clínicos avaliando a utilização dos ácido acetil-salicílico (AAS) na prevenção secundária do EM. Todavia, nenhum dos estudos isoladamente mostrou resultados definitivos<sup>45</sup>. Os resultados de uma meta-análise que reuniu mais de 18.000 doentes que haviam tido um enfarte prévio demonstraram que a inibição da agregação plaquetária reduziu a mortalidade cardiovascular em 13 %, o reaparecimento de EM não fatal em 31 % e o aparecimento de acidente vascular cerebral em 42 %<sup>46</sup>. O efeito do AAS isolado foi tão eficaz como o da associação do AAS com o dipiridamol, e foi mais eficaz que a sulfpirazona. Nestes estudos, o AAS demonstrou ser um fármaco seguro, simples, eficaz e barato como anti-agregante plaquetário usado na prevenção secundária do EM não complicado. Os dados sugerem também que não existe benefício na associação do fármaco com outras substâncias anti-agregantes das plaquetas. As doses médias diárias de AAS (75 a 325 mg/dia) parecem ser tão eficazes como as doses mais altas e têm menos inconvenientes sobretudo no que se refere às repercussões sobre a mucosa gástrica<sup>32</sup>.

Num estudo recentemente publicado o AAS (325 mg/dia) foi comparado com o efeito clopidogrel (75 mg/dia) (Estudo CAPRIE)<sup>47</sup> em doentes com antecedentes de EM, de acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica. O estudo reuniu 19.185 doentes; este último fármaco demonstrou ser apenas ligeiramente mais eficaz na prevenção secundária com um valor de  $p=0,043$ .

### Anticoagulação

Tem havido numerosos ensaios na prevenção secundária do EM com anticoagulantes. O estudo WARIS (48) foi o mais extenso, tendo reunido 1214 doentes; foi um estudo prospectivo, contra placebo e com dupla ocultação, com a utilização de varfarina (valores de INR entre 2,8 e 4,8). No termo de um seguimento médio de 37 meses o grupo de doentes que tomou o anticoagulante tinha menor mortalidade, menor número de recidivas de enfarte e menor número de acidentes vasculares cerebrais. Houve quatro casos de hemorragias intracranianas fatais no grupo que tomou varfarina e nenhum no grupo controlo; houve dez acidentes vasculares cerebrais não hemorrágicos fatais no grupo controlo e nenhum no grupo com anticoagulante.

Houve outros estudos clínicos na prevenção secundária do EM com metodologia rigorosa comparando a eficácia do AAS com a terapêutica anticoagulante cumarínica<sup>49-51</sup>. Em nenhum destes estudos houve diferenças com significado estatístico no que se refere à mortalidade e ao número de re-enfartes não fatais entre os grupos de intervenção e os grupos controlo. No entanto em todos houve mais acidentes hemorrágicos com os anticoagulantes cumarínicos e mais acidentes gastrointestinais com a utilização do AAS.

No ensaio CARS compararam-se uma dose fixa e baixa de varfarina e doses fixas de AAS na prevenção secundária do EM<sup>52</sup>. Um dos grupos tomou apenas uma dose de AAS - 160 mg/dia; outro tomou 80 mg/dia de AAS e 3 mg/dia de varfarina; outro ainda tomou 80 mg/dia e 1 mg de varfarina. O estudo foi interrompido antes do seu termo por se ter verificado que a combinação de uma dose fixa de AAS com aquelas doses de anticoagulante cumarínico não eram mais eficazes na prevenção do re-enfarte, da morte cardiovascular e dos acidentes vasculares cerebrais do que a administração do AAS isolado.

A utilização de anticoagulantes cumarínicos no período pós-enfarte está restricta aos doentes que têm maior probabilidade de desenvolver trombos intramurais na cavidade ventricular esquerda (e, conseqüentemente, podem desprender trombos responsáveis por embolias sistémicas) e aos doentes com fibrilhação auricular permanente. Devem manter-se os valores de INR (entre 2,0 e 3,0). Nos doentes com trombos intramurais potencialmente embolígenos a anticoagulação deverá iniciar-se com heparina devendo subsequentemente manter-se a anticoagulação oral por três meses, após o que deverá ser suspensa<sup>32</sup>.

### Inibidores da ECA

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II demonstraram a sua eficácia na prevenção secundária do enfarte do miocárdio após uma série de ensaios clínicos levados a efeito com três tipos de fármacos diferentes: o captopril<sup>53</sup>, o ramipril<sup>54</sup> e o zofenopril<sup>55</sup>. As vantagens destes fármacos foram mais claramente demonstradas na prevenção da morbidade e da mortalidade pós-hospitalar nos doentes com enfartes extensos, da parede anterior e com deterioração da função ventricular (doentes com fracção de ejeção inferior a 40 %). Os fármacos demonstraram eficácia na diminuição da mortalidade (diminuições da mortalidade de 19 a 27 %), na prevenção da insuficiência cardíaca manifesta e na redução do número de eventos relacionados com a cardiopatia

isquêmica<sup>32</sup>. Sublinhe-se que o efeito benéfico destes fármacos se diluiu quando nos ensaios clínicos eles foram aplicados à generalidade dos doentes com EM, visto que eles têm um efeito mais favorável nos doentes com deterioração da função ventricular esquerda<sup>56</sup>.

Estes agentes são em regra bem tolerados. Os efeitos adversos incluem o efeito hipotensor da primeira toma, a tosse, o agravamento geralmente passageiro da insuficiência renal previamente existente e, por vezes, reacções cutâneas. Os fármacos devem iniciar-se nos primeiros dias após o enfarte com doses moderadamente crescentes até se atingir a dose de manutenção que deve manter-se indefinidamente. Estes fármacos podem associar-se aos bloqueadores adrenérgicos quando não houver contra-indicação, embora não exista nenhum estudo prospectivo que confirme o benefício da associação<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

Os objectivos da prevenção secundária do enfarte do miocárdio são os seguintes: 1 - aumentar as possibilidades de sobrevivência; 2 - reduzir ao mínimo possível a emergência de episódios agudos resultantes da doença isquêmica do coração (v. g. novos enfartes do miocárdio, episódios de angina de peito, arritmias e manifestações de insuficiência cardíaca); 3 - contrariar a repercussão da doença na qualidade de vida dos doentes; 4 - minimizar a necessidade de reinternamentos hospitalares, nomeadamente os que se destinam a procedimentos de revascularização do miocárdio (angioplastia e cirurgia); 5 - prevenir outras complicações. As medidas de prevenção que podem contribuir para aqueles objectivos são as seguintes: modificação do estilo de vida e o exercício físico, a suspensão dos hábitos tabáquicos, a correcção dos níveis plasmáticos dos lípidos, a correcção da hipertensão arterial e a terapêutica de substituição dos estrogénios na mulher após a menopausa. As medidas de terapêutica farmacológica preventiva consistem na administração adequada dos seguintes grupos de medicamentos: bloqueadores adrenérgicos beta, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina II.

## BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER RW, CRAIG MP, ROBERTS R: Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In Alexander R W, Schlant R C, Fuster V, eds. *Hurst's The Heart*. 9 th edition. McGraw Hill. New York. 1998: 1345-433.
- THOM TJ, KANNEL WB: Factors in the decline of coronary disease mortality. In: Connor W E, Bristow J D, eds. *Coronary Heart Disease: Prevention, Complications and Treatment*. Lippincott; Philadelphia: 1985: 5-20.
- HUTCHINSON RG: Magnitude of the problem. In Hutchinson R G, edit. *Coronary Prevention: A clinical guided*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago; 1985: 1-4.
- Estatísticas de Saúde. Instituto Nacional de Estatística. 1986 - 1996.
- Elementos estatísticos de saúde / 95. Ministério da Saúde. Departamentos de Estudos e planeamento da Saúde. Lisboa. 1997, pág 73.
- SHEPHERD J, COBBE S M, FORD I, ISLES CG, LORIMER A R, MACFARLANE P W, MCKILLOPP JH, PACKARD CJ: Prevention of coronary artery disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9. (4S)
- 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 Eng J Med* 1996; 335: 1001-9.
- The LIPID study group. *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
- The LIPID study group. Resultados preliminares apresentados na Septuagésima Reunião da American Heart Association. EUA, 12 Nov 1997.
- WATERS D: Lessons from coronary atherosclerosis "regression" trials. In: Crawford M H, Abrams J et Pasternak R C, eds. *Cardiology Clinics. Changing the natural history of coronary artery disease*. *Cardiology Clinics*. 1996: 31- 50.
- LAUREANO-SANTOS: A parede arterial e trombose. *Revista do Interno* 1994; 6(Sup A): 9-17.
- SHAH PK: Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. In: Crawford M H, Abrams J et Pasternak R C, eds. *Cardiology Clinics. Changing the natural history of coronary artery disease*. *Cardiology Clinics* 1996: 31- 50.
- RIGOTTI NA, PASTERNAK RC: Cigarette smoking and coronary artery disease. Risk and management. In: Crawford M H, Abrams J et Pasternak R C, eds. *Cardiology Clinics. Changing the natural history of coronary artery disease*. *Cardiology Clinics*. 1996: 51- 68.
- HALLSTROM A P, COBB L A, RAY R: Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Eng J Med* 1986; 315: 271-5.
- ANDERSON E W, ANDELMAN RJ, STRAUCH JM et al: Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. *Ann Intern Med* 1973; 79: 46-50.
- CAVENDER JB, ROGERS WJ, FISHER LD et al: Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the coronary artery surgery study (CASS): 10 year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 287-94.
- GALAN KM, BELIGONUL U, KERN MJ et al: Increased frequency of reestenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61: 260-3.
- YUSUF S, ZUCKER D, PEDUZZI P, FISHER LD, TAKARO T, KENNEDY JW et al: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of ten year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
- ROSENBERG L, KAUFMAN DW, HELMLICH S P et al: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Eng J Med* 1985; 313: 1511-4.
- KRUMHOLZ HM, COHEN BJ, TSEVAT J, PASTERNAK RC, WEINSTEIN MC: Cost-effectiveness of a smoking cessation program after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1697-702.
- STAMPFER MJ, PFEFFER MA, SALVINI S, WILLET WC; HENNEKENS CH: A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1991; 325: 373-81.
- YUSUF S, LESSEM J, JHA P, LONN E: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: na update of randomly allocated, controlled trials. *J Hipertens Suppl*. 1993; 11: 561-73.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 22: 933-40.
25. ROSENSON RS: Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933-940.
  26. RYAN TJ, ANDERSON JL, ANTMAN M, BRANIFF BA, BROOKS NH, CALIFF RM et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
  27. WILLIAMS RB, BAREFOOT JC, CALIFF RM, HANEY TL, SAUNDERS W B, PRYOR DB et al: Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1992; 267: 520-4.
  28. FRIEDMAN M, THORENSEN CE, GILL JJ, ULMER D, POWELL LH, PRICE VA et al: Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J*. 1986; 112: 653-65.
  29. CASE RB, MOSS AJ, CASE N, LESPERANCE F, TALAJIC M: Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *JAMA* 1992; 267: 515-9.
  30. BLUMENTHAL JA, BRADLEY W, DIMSDALE JE, KASL SV, POWELL LH, TAYLOR CB: Task Force III: Assessment of psychological status in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1034-42.
  31. O'CONNOR GT, BURING JE, YUSUF S, GOLDBERGER SZ, OLMSTEAD EM, PAFFENBARGER RS JR et al: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
  32. DEEDWANIA PC, AMSTERDAM EA, VAGELOS RH: Evidence-based, cost effective risk stratification and management after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 272-280.
  33. KANNEL WB, SORLIE P, CASTELLI WP, MCGEE D: Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1980; 45: 326-30.
  34. The Coronary Drug Project Research Group. Blood pressure in survivors of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1135-47.
  35. HERLITZ J, KARLSON BW, RICHTER A et al: Prognosis in hypertensives with acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1992; 10: 1265-71.
  36. CONNOLLY DC, ELVEBACK OR, OXMAN H A: Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota, 1950-1975, III: effective hypertension and its treatment on survival of patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 249-54.
  37. LANGFORD HG, STAMLER J, WASSERTHEIL-SMOLLER S, PRINEAS RJ: All-cause mortality in the hypertension detection and follow-up program: findings for the whole cohort and for the persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29 (suppl 1): 29-54.
  38. GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, FOX CS, BLACK D, ETTINGER B et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
  39. SULLIVAN JM, VANDER ZWAAG R, HUGHES JP, MADDOCK V, KROETZ FW, RAMANATHAN K B et al: Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
  40. STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med* 1991; 325: 756-762.
  41. SULLIVAN JM E FOWLKES LP: Estrogens, menopause, and coronary artery disease. In: Crawford M H, Abrams J et Pasternak R C, eds. *Cardiology Clinics. Changing the natural history of coronary artery disease. Cardiology Clinics*. 1996: 105. 16.
  42. Beta-Blocker Heart Attack Study Group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA* 1981; 246: 2073-84.
  43. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1981; 304: 801-7.
  44. HJALMARSON A, ELMFELDT D, HERLITZ J et al: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
  45. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Parts I, II, III. *Br. Med J* 1994; 308: 159-235.
  46. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br. Med J* 1988; 296: 20-2.
  47. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
  48. SMITH P, ARNESEN H, HOLME I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1990; 323: 147-152.
  49. BREDDIN D, LOWE D, LECHNER K et al: The German-Austrian Aspirin Trial: A comparison of aspirin, placebo, and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: 63-7.
  50. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1982; 307: 701-4.
  51. MEIJER A, VERHEUG F, WERTER C: Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: A prospective placebo-controlled angiographic study: Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; 87: 1524-8.
  52. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
  53. 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. *N Eng J Med* 1992; 327: 669-77.
  54. The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  55. AMBROSINI E, BORCHI C, MAGNANI B: The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1995; 332: 80-85.
  56. BALL S G, HALL A S: What to expect from ACE inhibitors after myocardial infarction. *Br Heart J* 1994; 72(suppl): S70-74.