



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

GUILHERME DIAS RENKE BRANDÃO E SILVA

ASSOCIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MÉDICO INTENSIVO NA
FREQUÊNCIA DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM
DISLIPIDEMIA

RIO DE JANEIRO

2022

GUILHERME DIAS RENKE BRANDÃO E SILVA

ASSOCIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MÉDICO INTENSIVO NA
FREQUÊNCIA DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM
DISLIPIDEMIA

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre ao Programa de
Mestrado Profissional em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Annie Seixas Bello Moreira

RIO DE JANEIRO

2022

S586a Silva, Guilherme Dias Renke Brandão e.

Associação da adesão ao tratamento médico intensivo na frequência de desfechos cardiovasculares em pacientes com dislipidemia / Guilherme Dias Renke Brandão e Silva. – Rio de Janeiro, 2022.

68 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Dislipidemia. 2. Doença cardiovascular. 3. Infarto agudo do miocárdio I. Título.

GUILHERME DIAS RENKE BRANDÃO E SILVA

**ASSOCIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO MÉDICO INTENSIVO
NA FREQUÊNCIA DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM
PACIENTES COM DISLIPIDEMIA**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre ao Programa de
Mestrado Profissional em Ciências
Cardiovasculares do Instituto Nacional de
Cardiologia do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de novembro de 2022.

Banca examinadora:

Prof^a Dr^a Helena Cramer Veiga Rey
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a Dr^a Grazielle Vilas Boas Huguenin
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a Dr^a Eliane Lopes Rosado
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pela oportunidade de poder cursar medicina e por despertar a minha paixão pelo cuidado ao próximo. Meus agradecimentos à minha mãe Marcia pela sua dedicação e amor com que me ensinou desde pequeno química e biologia. À minha esposa Aline e aos meus filhos, Theo e Gabriel, que me incentivam e são combustíveis para as minhas realizações acadêmicas. Agradeço aos meus mestres, em especial, minha orientadora Prof.^a Annie, por quem tenho grande admiração e carinho. Sou muito grato ao professor Marcelo da Fiocruz pelos ricos ensinamentos em estatística; agradeço também à minha colega Marcela, que se dedicou à coleta de dados no instituto. Meu obrigado especial à amiga e colega Debora, que teve muita paciência com minhas dúvidas em todos os momentos. A todos os funcionários do Setor de Ensino e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia, por serem sempre solícitos, me ajudando com a coleta de dados. Aos membros dessa banca avaliadora pela disponibilidade e contribuição para que eu pudesse desenvolver esse grande trabalho.

RESUMO

Objetivo: avaliar se a adesão ao tratamento médico intensivo alterou a frequência de eventos cardiovasculares em uma análise retrospectiva de 7 anos de acompanhamento. **Métodos:** estudo observacional e retrospectivo com seguimento prospectivo no qual 92 pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua adesão: o grupo aderente, composto por 64 pacientes que realizaram acompanhamento médico intensivo de 2012 a 2018; e o grupo não aderente, composto por 28 pacientes que não seguiram acompanhamento médico intensivo até 2018. Os modelos de risco proporcional de Cox foram ajustados para estimar as razões de risco associadas a eventos cardiovasculares como desfechos primários. **Resultados:** observamos um total de 32 casos de infarto agudo do miocárdio na população estudada, com risco aumentado no grupo não aderente (53,57%) em comparação com o grupo aderente (26,56%) por tempo de seguimento ($p < 0,001$). Constatamos que eventos prévios de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca foram associados com progressão para abandono do tratamento ($p < 0,05$) e que dois medicamentos foram considerados fator de risco para abandono do tratamento, os diuréticos e os fibratos ($p < 0,05$). **Conclusão:** uma redução de risco para eventos cardiovasculares, especialmente infarto agudo do miocárdio, foi observada nos pacientes aderentes ao tratamento médico intensivo.

Palavras chave: Dislipidemia; Comunicação Interdisciplinar; Doença cardiovascular; Infarto agudo do miocárdio

ABSTRACT

Objective: this study aimed to evaluate whether adherence to intensive medical treatment changed the prevalence of cardiovascular events in a retrospective 7-year follow-up analysis. **Methods:** this retrospective with prospective follow-up observational study involved 92 patients divided into two groups accordingly to their adherence: the adherent group who had medical appointments from 2012 to 2018 with 64 patients, and the non-adherent group composed of 28 patients who did not follow intensive medical follow-up until 2018. Cox proportional hazard ratios associated with cardiovascular outcomes as primary endpoints. **Results:** we observed a total of 32 cases of acute myocardial infarction in the studied population, with an increased risk in the non-adherent group (53.57%) compared to the adherent group (26.56%) by follow-up time ($p < 0.001$). We found that previous events of acute myocardial infarction and heart failure were associated with progression to treatment dropout ($p < 0.05$) and that two drugs were considered risk factors for treatment dropout, the diuretics and the fibrates ($p < 0.05$). **Conclusions:** a reduced hazard of cardiovascular events, especially acute myocardial infarction, was observed in patients who adhered to intensive medical treatment.

Keywords: Dyslipidemia; Multidisciplinary Care Team; Cardiovascular Disease; Myocardial Infarction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento para o estudo	34
Figura 2 - Comparação intergrupo laboratorial intergrupo (aderente x não aderente) em T2 e T1.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos participantes do estudo, eventos prévios na linha de base e comparações entre o grupo aderente e o grupo não aderente.....	35
Tabela 2 – Associação entre eventos prévios na linha de base entre grupos aderente e não aderente.....	37
Tabela 3 – Associação entre frequência do uso de medicamentos e risco associado ao abandono do tratamento medido na linha de base.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC: American College of Cardiology
AHA: American Heart Association
AVC: acidente vascular cerebral
BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina
CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado
CMPD: cardiomiopatia dilatada
COVID-19: doença do coronavírus
CPK: creatinofosfoquinase
CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio
CT: colesterol total
CV: cardiovasculares
DAC: doença arterial coronariana
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCV: doenças cardiovasculares
DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica
DLP: dislipidemia
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA: Estados Unidos da América
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HbA1C: hemoglobina glicada
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
HIV: vírus da imunodeficiência humana
HMG-CoA: 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA
HSD: diferença significativamente honesta de Tukey
IAM: infarto agudo do miocárdio
IC: insuficiência cardíaca
IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC: índice de massa corporal
INC: Instituto Nacional de Cardiologia
IQR: rango interquartilico

LDL-c: lipoproteína de baixa densidade

Lp(a): lipoproteína a

MCV: morte cardiovascular

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C reativa.

PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9

PTCA: angioplastia coronária transluminal percutânea

pY: pessoas/ano

REDCap: Research Electronic Data Capture

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

SUS: Sistema Único de Saúde

TG: triglicerídeos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 DISLIPIDEMIA.....	14
2.1.1 Definição e prevalência.....	14
2.1.2 Diagnóstico da dislipidemia	15
2.1.3 Tratamento da dislipidemia	16
2.2 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	18
2.2.1 Adesão ao tratamento médico e fatores individuais.....	19
2.2.2 Adesão ao tratamento médico, fatores culturais e do sistema de saúde .	20
2.2.3 Intervenções para melhorar a adesão ao tratamento médico	21
2.3 TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR E MEDICAMENTOSO INTENSIVO	23
2.3.1 Definição	23
2.3.2 Tratamento intensivo e desfechos cardiovasculares	24
2.3.3 Tratamento multidisciplinar com nutricionista.....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	28
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	29
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	29
5. MÉTODOS	30
5.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
5.2 DESENHO DO ESTUDO	30

5.2.1 População e recrutamento	30
5.2.2 Critérios de inclusão	31
5.2.3 Critérios de exclusão	31
5.2.4 Critérios de adesão	31
5.2.5 Coleta de dados.....	31
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
6 RESULTADOS.....	35
7 DISCUSSÃO	44
8 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES	60
ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em todo o mundo [1-4]. De acordo com dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, 2022), durante o período de 2015-2018, a prevalência de DCV foi de 49,2% em adultos com 20 anos de idade ou mais (126,9 milhões em 2018), aumentando com a idade em homens e mulheres [1]. No Brasil, segundo os dados da Pesquisa Nacional de Saúde coletados entre os anos de 2014 e 2015, cerca de um terço das mortes ocorre por doenças crônicas não transmissíveis, incluindo as DCV, sendo elas também as causas de gastos mais expressivos com assistência médica [2]. Alguns fatores de risco contribuem para a etiologia e o desenvolvimento das DCV, especialmente a dislipidemia (DLP) e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Apesar de os dados contemporâneos mostrarem uma diminuição significativa nas taxas de DCV em indivíduos com DLP e DM2, ambas as doenças permanecem altamente prevalentes [3,4]. Poucas evidências avaliam se uma abordagem multidisciplinar intensiva, incluindo consultas regulares com médico e nutricionista, podem reduzir os eventos cardiovasculares (CV) em adultos com DLP. O tratamento medicamentoso intensivo de DLP é discutido nas seções relevantes das últimas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da *American Heart Association* (AHA) [3,4].

Embora existam evidências sobre a eficácia do tratamento clínico medicamentoso, a longo prazo, para controlar os fatores de risco individuais em pacientes com DLP [3,4] pouco se sabe sobre a frequência ideal de consultas com o médico e o nutricionista e sua interferência nos fatores de risco da doença em pacientes com DCV estabelecida [5].

No geral, pacientes de alto risco CV - risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) >20% - com DM2 e DLP de longa data possuem uma redução de 50% no risco de eventos CV e mortalidade quando recebem tratamento medicamentoso intensivo por 10 anos, o qual inclui consultas médicas bimestrais, uso de estatinas, metas laboratoriais de hemoglobina glicada (HbA1c) <6,5% e colesterol total (CT) <193mg/dL [5]. Em outro estudo, 1269 pacientes, com DLP e DM2 e risco DCVA >20%, receberam 5 anos de tratamento medicamentoso intensivo, com consultas médicas mensais, manutenção das concentrações de HbA1c <6,2% e a

lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) <80 mg/dL. Nesse grupo de pacientes, a taxa de eventos CV – incluindo mortalidade, morbidade CV e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) – foi 17% menor do que daqueles em tratamento habitual [6].

De acordo com o estudo Steno2, na Dinamarca, que comparou o efeito de uma intervenção multidisciplinar (consultas trimestrais com médico e nutricionista) *versus* o tratamento convencional (consulta ambulatorial de rotina apenas com médico) em relação aos fatores de risco modificáveis para DCV em 80 pacientes com DM2, verificou-se uma redução de 50% nos eventos CV e microvasculares após 8 anos de tratamento intensivo (HbA1c <6,5% e CT <193mg/dL) [7].

Os efeitos a longo prazo de uma intervenção multidisciplinar podem auxiliar no desenvolvimento de diretrizes, educação e treinamento sobre resultados CV para equipes de atenção primária [5-8]. Doenças crônicas relacionadas à nutrição, como DCV, DLP e DM2, representam uma carga de saúde cada vez mais significativa para a população [8,9]. Ainda, a participação do nutricionista na promoção de mudanças comportamentais é reconhecida como uma abordagem de primeira linha para as DCV [9].

O acompanhamento multidisciplinar com consultas médicas e nutricionais regulares são essenciais para garantir a realização correta do tratamento medicamentoso e o alcance de seus objetivos terapêuticos [10]. Entre os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), aproximadamente metade interrompe a medicação 12 meses após o IAM [11]. Além disso, em estudo com 2632 pacientes, a maior interação entre as equipes médicas e os pacientes possibilita uma melhor adesão ao tratamento médico (OR 1,55 95% CI 1,18-2,03), porém não está associada a uma maior adesão aos medicamentos [12].

Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito da adesão a um tratamento médico feito de forma intensiva, com frequência de consulta bianual, nos desfechos cardiovasculares de pacientes do Serviço de Lípidos do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), em um período de 7 anos. Além disso, também avaliamos o efeito do acompanhamento médico intensivo no perfil lipídico, no número de medicamentos utilizados e verificamos a prevalência do DM2 e do tratamento multidisciplinar com o nutricionista.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DISLIPIDEMIA

2.1.1 Definição e prevalência

O colesterol é um dos lípides mais relevantes para o funcionamento do organismo, sendo absorvido no intestino e transportado por todo o corpo por meio de lipoproteínas para a obtenção de energia. Ademais, trata-se de um lípide precursor dos hormônios esteroidais, dos ácidos biliares e da vitamina D [1]. O colesterol constitui as membranas celulares e atua na sua fluidez e na regulação metabólica das células. As lipoproteínas, por sua vez, permitem o transporte desses lípides no meio aquoso plasmático e podem ser classificadas de acordo com sua densidade, como a lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) e lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c). Um desequilíbrio de qualquer um desses fatores, seja por causas orgânicas ou não orgânicas, pode levar à DLP [1].

A DLP caracteriza-se pela combinação de anormalidades lipídicas que inclui ao menos uma das alterações a seguir: CT (≥ 230 mg/dL), LDL-c (>160 mg/dL), triglicerídeos (TG) (>200 mg/dL) ou HDL-c diminuído (<40 mg/dL) [1,13,14]. Embora as recomendações de triagem e o momento do teste variem de acordo com as sociedades médicas, é geralmente aceito que os testes de laboratório devam incluir a medição inicial das concentrações de CT, LDL-c, HDL-c e TG [1,13,14]. Para pacientes com histórico de DCV ou aqueles com nível de risco alto (risco DCVA $>20\%$), além do perfil lipídico basal, as diretrizes recomendam a dosagem da lipoproteína(a) [4,13]. A lipoproteína(a) elevada (≥ 50 mg/dL), no início ou durante o tratamento com estatina, foi associada a uma taxa de risco aumentada de eventos CV independente de outros fatores de risco do paciente [15]. Assim, a dosagem da lipoproteína(a) pode ajudar na identificação de aterosclerose subclínica e é um importante marcador nos pacientes com histórico familiar de DCVA [16].

A DLP é o principal fator de risco para a DCV [1-4,13,14]. De acordo com dados de 2009 a 2012, mais de 100 milhões de adultos com 20 anos ou mais têm concentrações de CT de 200 mg/dL ou mais e quase 31 milhões têm concentrações de 240 mg/dL ou superior [1]. O projeto *Healthy People 2020* sugeriu uma concentração média de CT adequado da população de 177,9 mg/dL para adultos,

embora essa concentração não tenha sido alcançada entre a população de adultos dos Estados Unidos da América (EUA) ou em qualquer subgrupo [1].

Apenas em 2016, aproximadamente 660.000 pessoas nos EUA tiveram um novo evento coronariano e aproximadamente 305.000 tiveram um evento recorrente [1]. Dados epidemiológicos também sugerem que a DLP pode contribuir para o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico [1,2]. Além disso, evidências demonstram que a resistência à insulina, que está associada à síndrome metabólica, é um importante fator de risco para DCV aterosclerótica, AVC e doença arterial periférica devido à tendência de aumento das concentrações de TG plasmáticos e LDL-c e redução das concentrações de HDL-c [3,4]. Estudos demonstram uma relação entre concentrações mais altas de LDL-c ou mais baixos de HDL-c e aumento do risco de eventos CV [17-19].

O risco de doença arterial coronariana (DAC) parece estar relacionado com a disfunção endotelial causada pela DLP. Um estudo pré-clínico demonstrou que manter níveis elevados de CT (>300mg/dL) por 6 meses foi associado com maior rigidez endotelial em resposta a modificações oxidativas de LDL-c [14].

2.1.2 Diagnóstico da dislipidemia

A idade de início da triagem para DLP é controversa. Nenhuma evidência direta liga a triagem lipídica e o tratamento subsequente à redução de resultados adversos de DCV ou AVC. De fato, em 2013, o *American College of Cardiology* (ACC) e a AHA concluíram que as evidências não sustentam as concentrações de LDL-c ou CT como alvos de tratamento [13,14]. A exposição a longo prazo a concentrações elevadas de colesterol pode levar à DAC ao longo da vida. Em uma análise temporal de exposições ao LDL-c durante a idade adulta jovem (18-39 anos) em comparação com a idade adulta tardia (≥ 40 anos de idade), entre 36.030 participantes de 6 coortes dos EUA, as taxas de DCV foram significativamente elevadas entre os indivíduos que tinham LDL-c na juventude ≥ 100 mg/dL (*versus* <100 mg/dL), independentemente dos valores de LDL-c na idade adulta posteriormente [20].

De acordo com as recomendações da AHA, que incluiu uma revisão de 66 estudos clínicos e meta-análises, os médicos devem rastrear todos os homens com 35 anos ou mais para distúrbios lipídicos e aqueles com idades entre 20 e 35 anos, se tiverem risco aumentado de DAC (risco DCVA $>7,5\%$) [13]. Recomenda-se o

rastreamento de mulheres com 45 anos ou mais de idade e, também, o rastreamento de mulheres com idades entre 20 e 45 anos se elas estiverem em risco aumentado para DAC (risco DCVA $>7,5\%$) [13]. Pessoas com fatores de risco para DCV, cuja história familiar de DAC prematura ou que têm evidência de DLP no exame físico, são consideradas como tendo risco aumentado para DAC [13-14].

O benefício absoluto de iniciar a terapia medicamentosa depende do nível de risco de DCV do paciente [14]. Segundo a AHA é considerado de baixo risco DCVA $<7,5\%$, moderado risco DCVA $\geq 7,5 - 20\%$, e alto risco DCVA $>20\%$ [14]. Para pacientes de baixo risco a recomendação é inicialmente a terapia com mudança no estilo de vida; para pacientes de risco intermediário, recomenda-se a terapia com doses moderadas de estatina levando a redução de 30-49% do LDL-c (por exemplo, 20-40mg de sinvastatina, ou 10mg de rosuvastatina, ou 4mg de pitavastatina, ou 10-20mg de atorvastatina); por fim, para os pacientes de alto risco, indica-se a terapia com doses máximas de estatina levando à redução de $>50\%$ do LDL-c (por exemplo, 40-80mg de atorvastatina, ou 20-40mg de rosuvastatina) [14].

A estimativa de um número necessário para tratar (NNT) em 5 anos para redução do LDL-c pelas estatinas pode variar de acordo com o risco do paciente. A redução de risco relativo de 30% é associada a uma redução de 39 mg/dL no LDL-c, sendo o NNT estimado entre 23 a 30 naqueles com escore de cálcio coronariano ≥ 100 . Por outro lado, o NNT pode ser maior (154) apenas naqueles com elevação do LDL-c, porém com escore de cálcio coronariano = 0 [21].

Portanto, fazem parte do diagnóstico identificar as causas de concentrações elevadas de colesterol, avaliar adequadamente a dieta e implementar a terapia medicamentosa de acordo com estratificação de risco do paciente [13,14].

2.1.3 Tratamento da dislipidemia

A detecção precoce e o tratamento adequado da DLP são as principais recomendações para reduzir o risco de eventos CV [17-20]. A abordagem precoce consiste, primordialmente, no uso regular de medicamentos hipolipemiantes e no ajuste do padrão alimentar, incluindo a dieta do Mediterrâneo e a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) [3-9,13,14]. A mudança no padrão alimentar recomendada pelas principais diretrizes internacionais deve contemplar a inclusão de

alimentos como grãos, frutas, hortaliças, carnes magras, produtos lácteos com menor teor de gorduras e frutas oleaginosas, como as nozes e castanhas [3,4,13,14].

A monoterapia com estatina pode diminuir o LDL-c em até 55% a 60%, porém esses valores normalmente não são suficientes para atingir a meta terapêutica em pacientes que já apresentam manifestações clínicas de DCV [22]. Além das estatinas, que possuem como mecanismo de ação a inibição da enzima 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), existem outras opções medicamentosas para a intensificação da terapia ou para aqueles intolerantes a esse tipo de fármaco [14]. O ezetimibe atua inibindo a absorção intestinal de colesterol; o ácido nicotínico (niacina) inibe a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo; os fibratos agem a partir da estimulação dos receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa; e os sequestrantes de ácidos biliares são resinas que se ligam aos ácidos biliares e formam complexos passíveis de serem eliminados pelas fezes, impedindo, assim, a recirculação destas substâncias [14].

Recentemente, o oligonucleotídeo antissenso (mipomerseno), os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9), os inibidores da proteína de transferência microssomal e os inibidores da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) foram identificados como novos fármacos possíveis para o tratamento da DLP [14]. A literatura mostra, com efeito, que a terapia combinada pode levar a uma redução adicional de LDL-c de 20% a 30% [23,24]. Sendo assim, a maioria dos pacientes com DCV precisam de até 3 medicamentos para atingir uma concentração de LDL-c <100 mg/dl, enquanto um LDL-c <70 mg/dL é alcançado por poucos [14].

De acordo com meta-análise de 26 estudos clínicos randomizados com 170.000 participantes [24], uma redução nas concentrações de LDL-c de 80 a 115mg/dL pode diminuir o risco de um evento CV em até 50%. Além disso, em comparação com regimes menos intensivos (20mg a 40mg de sinvastatina), regimes mais intensivos (40mg a 80 mg de atorvastatina ou 10mg a 20 mg de rosuvastatina) produziram uma redução de 15% em eventos CV, incluindo IAM não fatal em 13%, CRVM em 19% e AVC isquêmico em 16% [24].

Os regimes menos intensivos com estatina (por exemplo, 20–40 mg de sinvastatina diariamente) geralmente reduzem as concentrações de LDL-c em cerca de um terço; tratamentos envolvendo regimes mais intensivos de estatina (por

exemplo, 40–80 mg de atorvastatina ou 10–20 mg de rosuvastatina diariamente), por outro lado, podem reduzir o LDL-c pela metade [25-28].

O objetivo do tratamento de pacientes com alto risco (DCVA >20%) é uma redução de $\geq 50\%$ no LDL-c com o uso de doses altas de estatina, uma vez que estudos mostram haver uma redução significativa na espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas quando essa meta é alcançada [14,22]. Sabe-se, no entanto, que pacientes de alto risco, como os com DCV prévia, DM2, HAS ou fatores de risco adicionais (tabagismo, concentrações elevadas de lipoproteína a) geralmente precisam de múltiplos medicamentos para atingir uma concentração de LDL-c <100 mg/dL [2,22,24]. Ainda, a redução do colesterol LDL-c abaixo de 40 mg/dL geralmente é viável com terapia combinada e pode ser considerada em pacientes que tiveram 2 ou mais eventos CV [29]. Dados de uma meta-análise sugerem que uma redução ainda maior de LDL-c alcançando níveis de 21mg/dL levaria a uma redução de risco relativo em eventos CV sem efeitos adversos compensatórios [29].

2.2 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A adesão ao tratamento médico pode ser definida como a extensão em que o comportamento do paciente coincide com a prescrição médica, em termos de tomar corretamente os medicamentos, seguir as dietas prescritas e realizar consultas médicas com regularidade [30,31]. A adesão ao tratamento prescrito representa uma série complexa de decisões e comportamentos que envolvem vários componentes necessários [31]. Os profissionais de saúde possuem a responsabilidade de prescrever um determinado tratamento ou medicamento e comunicar claramente sua utilidade e uso adequado ao paciente e à sua família [32]. Os pacientes devem compreender com clareza o objetivo e a importância do acompanhamento com consultas regulares e a prescrição dos medicamentos [32]. O paciente deve, nesse sentido, seguir o tratamento proposto de acordo com as orientações iniciais (implementação) e continuar o uso pelo tempo indicado, sem interrupção prematura (descontinuação) [31,32].

A adesão ao tratamento médico e a medicação não são ideais em algumas doenças e grupos demográficos [33]. A adesão ao tratamento médico tende a ser mais expressiva em doenças cuja percepção de ameaça à saúde é maior, como nas DCV

e no câncer; ela é, por outro lado, menor para condições crônicas como, por exemplo, a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e DM2 [34].

Vários estudos examinaram a adesão ao tratamento médico em diferentes condições crônicas, grupos raciais e étnicos e entre grupos de diferentes status socioeconômicos [32-35]. As taxas de adesão ao tratamento são tipicamente mais baixas entre pacientes com status socioeconômico mais baixo e grupos desfavorecidos [35]. Esses achados são replicados em estudos de medicamentos para várias condições diferentes, incluindo medicamentos anti-hipertensivos e medicamentos antidiabéticos orais [36,37]. Devido à sua associação com piores desfechos, a má adesão ao tratamento médico pode ser considerada um potencial contribuinte para disparidades nos desfechos de saúde incluindo os CV [37].

A diversidade cada vez maior de dados demográficos de pacientes requer uma revisão consistente e completa de nossos sistemas de prestação de serviços de saúde e avaliação de como os pacientes estão recebendo os seus cuidados [38]. A adesão ao tratamento prescrito envolve comunicação eficaz entre o paciente e o profissional de saúde, com compreensão clara das possíveis barreiras à manutenção e ao uso consistente dos medicamentos [38]. Destaca-se também a necessidade de os profissionais de saúde reconhecerem a variação na percepção de risco relacionado à doença de paciente para paciente, uma vez que isso pode afetar sua vulnerabilidade, assim como o seu comportamento de busca por saúde e sua motivação para o tratamento [38,39].

Dessa forma, além de discutir a percepção do risco relacionado à doença, os efeitos colaterais associados aos medicamentos e à própria doença devem ser abordados pelos profissionais de saúde. Deve-se incluir, ademais, o aconselhamento sobre questões como: experiências individuais e familiares relacionadas à DLP, a resposta ao tratamento, a percepção de risco e o medo de eventos CV futuros [35-40]

2.2.1 Adesão ao tratamento médico e fatores individuais

Estudos em nível populacional identificaram vários fatores que podem contribuir para diferenças no autogerenciamento, resultados de saúde ou acesso a cuidados entre grupos desfavorecidos [41,42]. As disparidades em saúde são generalizadas e persistentes em muitas doenças diferentes e representam um custo importante para o sistema de saúde [42]. Consequentemente, as disparidades nos

serviços de saúde e os fatores relacionados ao paciente desempenham um papel nesse fenômeno [43].

A percepção dos pacientes em relação à aceitação e apoio, ou à falta deles, dos profissionais de saúde e do sistema geral de atendimento pode definir o cenário para a aceitação das recomendações do tratamento [43]. A discriminação percebida, tipicamente medida por autorrelato, está relacionada a menor adesão entre grupos minoritários [44]. Um grande estudo de pesquisa de sobreviventes de AVC e ataques isquêmicos transitórios entre comunidades carentes identificou a percepção de discriminação pelo sistema de saúde como um preditor de baixa adesão à terapia [44]. Em outro estudo, identificou-se que pacientes com doença falciforme que sofreram experiências de discriminação dentro do sistema de saúde se mostraram menos propensos a tomar os medicamentos recomendados por seus profissionais de saúde [45].

Os sintomas autorrelatados de depressão também têm sido frequentemente estudados em relação ao autogerenciamento e adesão ao tratamento e associados a menor adesão à medicação em várias doenças [46-48]. Além dos sintomas depressivos, outros fatores foram correlacionados com a menor adesão ao tratamento médico, incluindo baixa renda e custos com os medicamentos [49,50].

Alguns fatores adversos, incluindo sintomas depressivos, aumento do estresse relacionado a circunstâncias difíceis da vida (como pobreza ou insegurança) e a discriminação provavelmente trabalham juntos para aumentar o risco da má adesão ao tratamento médico [46-51]. As disparidades nos sistemas de saúde e a discriminação percebida podem ter um efeito sinérgico negativo na adesão ao tratamento medicamentoso [47-51].

2.2.2 Adesão ao tratamento médico, fatores culturais e do sistema de saúde

A crença dos indivíduos em relação à necessidade de um tratamento médico e o nível de preocupação em tomar medicamentos diários diferem entre os pacientes [52]. Esse efeito é observado em várias condições, incluindo asma, DM2, depressão, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) [52,53]. As crenças sobre doenças, a abordagem de autogestão e os próprios medicamentos são fatores variáveis e modulados pela cultura, história, experiências familiares e preferências individuais. Nesse sentido, são elementos relevantes na

adesão ao tratamento, devendo, portanto, serem considerados e discutidos durante as consultas com o paciente [53]. Em última análise, deve-se considerar que a adesão é influenciada por uma série de fatores contextuais importantes de serem consideradas pelos profissionais de saúde; assim, as preocupações do paciente sobre o tratamento e se essas preocupações superam os benefícios potenciais são pontos importantes de discussão [52,53].

Entre grupos desfavorecidos, verificou-se uma preocupação sobre a participação em pesquisas médicas e cuidados médicos em geral; muitos autores sugeriram que essas preocupações têm fortes raízes históricas no abuso médico anterior experienciado por essas populações [54]. Os efeitos dessa cautela e desconfiança podem desempenhar um papel na aceitação do paciente às recomendações de autogerenciamento e na adesão subsequente [54]. Esses achados sugerem a existência de fatores históricos importantes passíveis de afetar as atitudes culturais em relação aos cuidados médicos, como a aceitação dos pacientes das recomendações de autogerenciamento. Este é um fator que pode, com efeito, afetar a adesão ao tratamento e os resultados da saúde do paciente [52-54].

Algumas evidências indicam que vieses não intencionais por parte dos profissionais de saúde podem ser um fator importante que contribui para as disparidades nos cuidados de saúde [55-56]. Pesquisas sugerem, ademais, que padrões de comunicação do profissional de saúde durante as interações com pacientes podem ser um ponto crucial na adesão ao tratamento médico proposto [57]. Deve-se considerar, ainda, estudos que relacionam as condições de pressão no trabalho, a familiaridade limitada com pacientes de grupos culturais específicos e a necessidade de rápida tomada de decisão clínica a um padrão de comunicação que pode afetar negativamente as recomendações de manejo da doença pelos profissionais de saúde [57]. Assim, alguns autores sugeriram que um componente-chave para lidar com as disparidades é conscientizar os profissionais de saúde sobre o potencial de viés não intencional em suas interações com o paciente [58].

2.2.3 Intervenções para melhorar a adesão ao tratamento médico

No geral, os resultados de pesquisas sobre a eficácia das intervenções médicas direcionadas individualmente aos pacientes são cada vez mais usados e têm se mostrado promissores [58]. Em todas as modalidades, no entanto, os efeitos têm sido

modestos e difíceis de se sustentar ao longo do tempo [59]. Por outro lado, a adaptação das intervenções identificadas como eficazes com a finalidade de atender às necessidades específicas de grupos culturais individuais pode melhorar a adesão e os resultados entre grupos socioculturais diversos [60].

Existem várias estruturas para orientar a adaptação de intervenções baseadas em evidências para diferentes culturas e subculturas [60]. Se conduzidas com rigor, elas podem fornecer um canal importante para direcionar abordagens empiricamente apoiadas de forma a melhorar a adesão à medicação em populações necessitadas [61,62]. Uma desvantagem potencial dessas abordagens, no entanto, é o fato de elas assumirem que o motivo da baixa adesão à medicação é o paciente e a família, não considerando, assim, as barreiras de adesão relacionadas ao profissional de saúde e/ou ao sistema de saúde [61].

É fundamental que o profissional preste seus serviços de saúde respeitando as crenças, práticas e necessidades de saúde dos diferentes grupos de pacientes [62]. Nesse sentido, aumentar a competência cultural dos médicos pode impactar nos principais preditores de adesão ao tratamento, como a discriminação percebida, e aumentar a conscientização dos profissionais sobre as crenças dos pacientes [63]. Algumas evidências sugerem que a competência cultural entre os profissionais de saúde pode estar associada a uma melhor adesão à medicação entre os grupos de baixa renda [62,63]. Curiosamente, os médicos com avaliações mais altas de competência cultural também tiveram uma proporção maior de pacientes recebendo prescrições de tratamento, maior adesão do paciente e melhores resultados [63].

Uma meta-análise de 2009 avaliou o efeito do treinamento de comunicação do médico na adesão do paciente mostrando um efeito positivo [64]. O risco de não adesão foi 1,3 vezes maior para pacientes de médicos que não receberam treinamento, enquanto a chance de um paciente aderir ao tratamento foi 1,6 vezes maior caso o médico tivesse sido treinado em habilidades de comunicação [64].

Esses estudos são encorajadores e sugerem que o aprimoramento da competência cultural e da comunicação centrada no paciente entre os profissionais pode ter efeitos importantes no atendimento ao paciente [64]. Mesmo que os provedores sejam bem informados sobre a diversidade cultural e a comunicação, é necessário um treinamento eficaz para aumentar a conscientização dos profissionais de saúde sobre questões-chave, os quais podem causar disparidades no atendimento e baixa adesão à medicação [65].

2.3 TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR E MEDICAMENTOSO INTENSIVO

2.3.1 Definição

O acompanhamento multidisciplinar é definido de acordo com o tratamento realizado pelo paciente com o médico e o nutricionista [6-9]. Ainda assim, o tratamento intensivo caracteriza-se pelo menor intervalo de tempo entre as consultas médicas, sendo estas realizadas com intervalos mensais, bimensais, trimestrais ou a cada 6 meses [5-10]. Nas consultas com o nutricionista, o paciente recebe a orientação nutricional a ser seguida [7,9] idealmente, essas consultas devem ser feitas com a mesma frequência das consultas médicas.

Nos tratamentos convencionais, os pacientes com DLP e DM2 recebem cuidados médicos habituais (não incluindo cuidados nutricionais com nutricionista ou periodicidade para a realização de consultas médicas) e as metas laboratoriais são flexíveis (HbA1C <7,5% e CT <250mg/dL) (MITCHELL et al., 2017). Nos tratamentos intensivos, os pacientes são vistos com regularidade em consultas médicas presenciais tendo como base o uso contínuo de medicamentos nas dosagens corretas, seguindo uma dieta prescrita pelo nutricionista e com metas laboratoriais rigorosas (HbA1C <6,5% e CT <190mg/dL) [7,9].

Além disso, a diretriz da AHA recomenda terapia medicamentosa intensiva com estatina, em dose máxima tolerada, na prevenção primária, com o objetivo de reduzir o risco CV de pacientes de 20 a 75 anos com concentrações de LDL-c >190 mg/dL [13].

Sendo assim, quando é desejada a máxima redução do risco de DAC, é razoável usar estatina na dose máxima tolerada para reduzir o LDL-c em pelo menos 50% (VERWEIJ et al., 2018). Essa opção proporciona maior benefício, especialmente quando o risco de DAC em 10 anos é maior que 20% [13,66].

O estudo JUPITER, por exemplo, recrutou homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos com valores de proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade maior que 2,0 mg/L e LDL-c <130mg/dL [66]. Foram recrutadas 17.802 pessoas, que foram randomizadas a receber 20mg diários de rosuvastatina ou placebo. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de um primeiro evento CV maior, definido como IAM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por angina instável, realização de procedimento CRVM ou morte decorrente de causa CV. Após um

período médio de 1,9 ano de seguimento, houve redução de 44% para o desenvolvimento do desfecho primário no grupo tratado com rosuvastatina em relação ao grupo que recebeu placebo. A partir desse resultado, foi possível estimar que, para a prevenção de um evento do desfecho primário, seria necessário que 95 pessoas fossem tratadas por dois anos com 20 mg/dia de rosuvastatina. Após um ano de seguimento, houve diminuição significativa de 50%, 37% e 17% dos níveis de LDL-c, PCR e TG, respectivamente, no grupo que recebeu a rosuvastatina [66].

A terapia com estatinas na prevenção primária se mostrou efetiva na redução no risco de mortalidade CV e por todas as causas [66,67]. A terapia intensiva constatou-se necessária nos grupos de maior risco (risco DCVA >20%) com DLP e DM2, bem como o acompanhamento laboratorial de LDL-c para determinar adesão e adequação do efeito da estatina prescrita [24,66-68].

2.3.2 Tratamento intensivo e desfechos cardiovasculares

As metas para redução e o controle do LDL-c evoluíram nas últimas décadas devido ao grande número de evidências indicando os benefícios cardiovasculares dessa abordagem [2-8]. Os estudos que influenciaram essas recomendações incluíram dois ensaios comparativos: 1) ensaios de estatina *versus* placebo; e 2) terapia com regime padrão com estatina (20 a 40mg sinvastatina) *versus* regimes mais intensivos (40 a 80 mg de atorvastatina ou 10 a 20 mg de rosuvastatina) [66-69]. Embora metas específicas de LDL-c não tenham sido testadas, todas as drogas nesses estudos atuam pelo mesmo mecanismo: estimulação da eliminação de LDL-c da circulação. O benefício total obtido com a redução do LDL-c (<100 mg/dL para adultos com risco DCVA $\geq 7,5$ -20% e <70 mg/dL para adultos com DCV conhecida, risco DCVA >20%) foi avaliado em estudos voltados para o impacto dos medicamentos no total de eventos dentro do período de acompanhamento, isto é, desde a primeira ocorrência de um desfecho CV até os eventos subsequentes [66-69].

No estudo IMPROVE-IT, por exemplo, testou-se a associação de Ezetimibe 10 mg + Sinvastatina 40 mg em comparação à Sinvastatina 40 mg isolada em 18.144 pacientes após IAM [70]. O LDL-c médio no grupo Sinvastatina + Ezetimibe foi de 53.7 mg/dL; para o grupo Sinvastatina isolada, o valor foi de 69.5 mg/dL. Observou-se uma redução de cerca de 7% na taxa de eventos em um seguimento de 6 anos - morte

cardiovascular (MCV), IAM, hospitalização, CRVM e AVC. Os primeiros eventos CV representaram apenas 56% do número total de desfechos registrados; o total de eventos evitados foi o dobro, devido a uma redução mais agressiva do LDL-c [70].

No estudo FOURIER, comparou-se evolucumab, um inibidor de PCSK9, com placebo em 27.564 indivíduos com DAC já em uso de estatina, com LDL-c ≥ 70 mg/dL. Houve uma redução do LDL-c de 30 mg/dL em uso de inibidor de PCSK9 *versus* 92 mg/dL nos pacientes em uso de placebo. Observou-se também uma redução de eventos em 15% (MCV, IAM e AVC) em 2,2 anos de acompanhamento [71].

No estudo ODYSSEY, os pacientes que receberam aliocumab tiveram 13% menos eventos totais não fatais e 17% menos eventos fatais do que aqueles que receberam placebo, durante 2,8 anos de acompanhamento [72].

Ainda, no estudo REVEAL, avaliou-se o uso de anacetrapib, um inibidor da CETP, ou placebo em 30.449 pacientes com DAC e em uso de estatina. A redução do LDL, de 53 mg/dL com o inibidor de CETP *versus* 63 mg/dL no grupo placebo, foi acompanhada também da redução de eventos em 9% (MCV, IAM ou CRVM) em 4,1 anos [73].

Conforme resultados de uma meta-análise integrando os dados de pacientes desses estudos (FOURIER, IMPROVE-IT e REVEAL), que iniciaram com LDL-c < 70 mg/dL, a redução adicional do LDL-c resulta em uma diminuição de 21% em eventos CV (MCV, IAM, CRVM e AVC) para cada redução de 38.7 mg/dL no LDL-c [29]. Assim, nas populações de risco DCVA $>20\%$, parece haver benefício da terapia intensiva com hipolipemiantes na redução de LDL-c e, conseqüentemente, de desfechos CV [70-73]

2.3.3 Tratamento multidisciplinar com nutricionista

O seguimento de padrão alimentar saudável é fundamental no tratamento da DLP, uma vez que a dieta inadequada pode amplificar o risco CV já estabelecido nesses pacientes [4,74]. As últimas diretrizes da ACC/AHA e da SBC recomendam o tratamento dietético na abordagem da DLP [73,75].

Recomenda-se o seguimento de padrões alimentares saudáveis, com valor calórico adequado, exclusão de ácidos graxos Trans (produzidos sinteticamente a partir da hidrogenação, presente em alimentos industrializados), adequação de ácidos graxos saturados (geralmente de origem animal) e estímulo ao consumo de ácidos

graxos monoinsaturados e poli-insaturados (geralmente de origem vegetal) em quantidades adequadas [76].

As ações desses ácidos graxos sobre o CT plasmático foram avaliadas em estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos [76,77]. Os resultados encontrados são controversos devido às diferenças quanto à duração dos estudos, ao tamanho das amostras e ao tipo de nutriente utilizado para comparação [78]. Além disso, os diferentes ácidos graxos são provenientes de diversas matrizes alimentares, como carnes, leite, óleos ou alimentos industrializados, podendo, assim, induzir efeitos distintos sobre os lípides do plasma [79].

Desse modo, padrões alimentares como a dieta do Mediterrâneo [80,81] e a dieta DASH [82], que contemplam a inclusão de alimentos como grãos, frutas, hortaliças, carnes magras, produtos lácteos com menor teor de gorduras e frutas oleaginosas (nozes e castanhas), passaram a ser recomendados pelas principais diretrizes internacionais [13,14,74,75].

Além disso, recomenda-se para o preparo dos alimentos o uso moderado de óleos vegetais ricos em poli-insaturados (ômega 3 e ômega 6) e monoinsaturados (ômega 9) [75]. A recomendação deles no preparo dos alimentos é evidenciada em dois importantes estudos. O recente *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* mostrou que a concentração plasmática e tecidual de biomarcadores de ácidos graxos ômega 6 associou-se a menos eventos CV [83]. O mesmo resultado foi observado com biomarcadores plasmáticos de ômega 3 e ômega 6, que se associaram a menores riscos CV [84].

Foram realizadas revisões sistemáticas sobre aconselhamento para mudança de comportamento, mas esses dados se baseiam em estudos com vários membros da equipe de profissionais de saúde [85,86]. Devido à natureza multidisciplinar dessas equipes, parece ser um desafio determinar a eficácia da consulta dietética no contexto CV. Por exemplo, atualmente não há recomendação sobre a frequência e duração ideais da consulta com o nutricionista para obter-se um resultado positivo de saúde [87]. No entanto, é importante esclarecer os benefícios da consulta dietética no planejamento e nos cuidados dos pacientes com DLP [74,75].

Assim, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi realizada para examinar o impacto da consulta dietética realizada no ambiente de atenção primária à saúde [88]. Essa revisão qualitativa examinou uma série de resultados de pacientes para determinar os benefícios de uma consulta dietética em indicadores de

risco CV. Mas, o efeito sobre os fatores de risco cardiometabólicos, como as concentrações de lípides no sangue, permaneceram ambíguos nesse estudo [88].

Em 2019, no entanto, outra revisão forneceu evidências da eficácia da consulta dietética na atenção primária para a redução das concentrações de lípides (TG) no sangue, como importantes fatores de risco cardiometabólicos mensuráveis em indivíduos de risco DCVA >20% [89].

Esses resultados são comparáveis aos observados em estudos de farmacoterapia realizados em populações de alto risco [90] e evidenciam a eficácia das terapias dietéticas na redução dos fatores de risco cardiometabólicos [91].

3. JUSTIFICATIVA

Pacientes com DLP, principalmente aqueles com outras comorbidades, frequentemente apresentam baixa adesão ao tratamento clínico e medicamentoso proposto. Avaliar o número de consultas ambulatoriais e o perfil da terapia medicamentosa desses pacientes é importante, visto estudos recentes terem evidenciado benefícios CV relacionados ao tratamento médico intensivo com o especialista. No entanto, poucos estudos avaliam como o tempo de acompanhamento ao tratamento clínico multidisciplinar e medicamentoso poderia modificar ou reduzir os desfechos CV em pacientes com DLP. Assim, faz-se necessária uma avaliação que evidencie o impacto de um tratamento multidisciplinar e intensivo nos desfechos CV desses pacientes acompanhados em um hospital terciário.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito da adesão a um tratamento médico, feito de forma intensiva com frequência de consulta bianual, nos desfechos cardiovasculares (IAM, AVC e MCV) de pacientes do Serviço de Lípidos do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) em um período de 7 anos.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o efeito do tratamento médico intensivo no perfil lipídico;
- Avaliar o perfil e o número de medicamentos utilizados pelos pacientes;
- Avaliar a prevalência do tratamento multidisciplinar com nutricionista;
- Avaliar a prevalência de DM2;

5. MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto de pesquisa foi elaborado seguindo as recomendações da Resolução nº 466/2012 para pesquisa em seres humanos. O projeto desta pesquisa foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e registrado no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa no dia 09 de junho de 2020 (CAAE: 31565920.3.0000.5272). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi enviado por correio e no formato digital, sendo o consentimento realizado no formato digital e por meio de gravação de áudio devido à pandemia da COVID-19. Os pesquisadores mantiveram o sigilo e integridade das informações gravadas em arquivo.

5.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo com seguimento prospectivo, e analítico, envolvendo pacientes atendidos no Serviço de Lípidos do INC, um hospital terciário do Sistema Único de Saúde (SUS), referência em cardiologia. Foi utilizada amostragem por conveniência de todos os pacientes com DLP atendidos no ambulatório do INC em 2012. No total foram recrutados 124 pacientes atendidos no ano de 2012 (1 de janeiro de 2012 à 31 de dezembro de 2012).

5.2.1 População e recrutamento

Os pacientes do serviço de lípidos do INC são de alto risco DCVA >20%; por ser um hospital terciário, a grande maioria dos pacientes possui um histórico de eventos CV prévios, fazem uso de múltiplas medicações e possuem comorbidades associadas, em especial o DM2. Após a triagem inicial, 92 pacientes foram selecionados e divididos em dois grupos: o grupo aderente, composto por 64 pacientes que mantiveram consultas médicas de 2012 (com a primeira consulta realizada entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2012) a 2018 (com a última consulta realizada entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2018); e o grupo não aderente, composto por 28 pacientes que realizaram consultas médicas em 2012 (com a

primeira consulta realizada entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2012), mas que não continuaram as consultas regulares até 2018 (abandonaram ou descontinuaram o tratamento entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro 2017).

5.2.2 Critérios de inclusão

Para ser incluído, o indivíduo devia apresentar as duas características a seguir:

1. ser adulto de ambos os sexos, com idade até 75 anos; e 2. ser atendido no Serviço de Lípidos do INC no ano de 2012.

5.2.3 Critérios de exclusão

Não foram elegíveis os pacientes oncológicos, cadeirantes, gestantes, lactantes e os portadores das seguintes doenças crônicas incapacitantes: tuberculose ativa, alienação mental, esclerose múltipla, hanseníase, doença de Parkinson, espondiloartrose anquilosante, nefropatia grave, estados avançados da doença de Paget e pacientes portadores do HIV.

5.2.4 Critérios de adesão

A adesão foi avaliada de acordo com número de consultas no período de 7 anos. Foram considerados aderentes ao tratamento médico intensivo os pacientes que realizaram as duas condições a seguir: 1) ao menos duas consultas médicas por ano; 2) uma única consulta com nutricionista no período que compreende o estudo, entre 1 janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2018. A adesão ao tratamento medicamentoso não pôde ser avaliada nessa pesquisa, no entanto, foi possível definir o perfil de medicamentos utilizados pelos pacientes durante o período avaliado.

5.2.5 Coleta de dados

Na linha de base (T0) foi solicitado o registro digital de agendas do ambulatório de lípidos do ano de 2012. Em seguida, foram recrutados e avaliados todos os prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do serviço de lípidos do INC durante todo o ano de 2012. Dos 124 prontuários inicialmente avaliados, foram

selecionados 92 após o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão. Foram separados os prontuários médicos dos pacientes selecionados de ambos os grupos para análise dos dados. Além dos prontuários, foram analisados também os dados dos pacientes selecionados no banco de dados da plataforma digital do INC (REDCap) para dupla verificação. No (T0) foram explicados os procedimentos da pesquisa, leitura e assinatura do TCLE de forma digital ou por gravação de áudio. Para avaliação de possíveis óbitos, mudanças de endereço para outras cidades e seguimento de tratamento em outros hospitais, foi realizado contato por telefone com os pacientes e pelo portal da Corregedoria Geral da Justiça.

No (T1) foram coletadas as variáveis clínicas dos participantes, as quais foram registradas em formulário próprio, contendo: nome; idade; sexo; ocupação; histórico de tabagismo; exercício físico; HAS; DM2; presença de angina; doenças prévias; eventos CV (IAM, AVC; internação hospitalar e MCV) e números de consultas médicas ambulatoriais no período. Para a análise da variável exercício físico, utilizou-se o registro de “seditário(a)” ou “sedentarismo” no prontuário; a ausência desse registro caracterizou o paciente como fisicamente o ativo. Para caracterizar o paciente com histórico de tabagismo utilizou-se o registro de “tabagista” ou “ex-tabagista” no prontuário. Para a análise das variáveis demográficas (estado civil, escolaridade, ocupação e etnia/cor) utilizou-se os dados registrados na ficha de admissão dos pacientes no INC.

No (T1) também foram coletadas as variáveis antropométricas, incluindo: peso; altura; e índice de massa corporal (IMC). Foi analisada também a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) dos pacientes.

Os exames laboratoriais dos pacientes foram analisados e comparados em dois momentos: no grupo aderente, na primeira consulta realizada em 2012 e na última consulta realizado em 2018; já no grupo não aderente, na primeira consulta realizada em 2012 e na última consulta realizada antes do abandono do tratamento. Nossa análise incluiu os seguintes exames: CT, LDL-c, HDL-c, TG, glicemia de jejum, HbA1C, creatinofosfoquinase (CPK) e PCR.

Foram analisados em revisão de prontuário os eventos e desfechos CVs ocorridos apenas no INC entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2018, sendo eles: MCV, IAM, AVC, internação hospitalar e a data do evento.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilha utilizando a técnica de dupla entrada para validação. Na avaliação das diferenças acerca das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais entre os dois grupos, para variáveis numéricas contínuas, foi utilizado o teste U de Mann – Whitney para avaliar a hipótese de que as diferentes amostras foram retiradas de uma mesma distribuição ou de distribuições com a mesma mediana. Da mesma forma, para as variáveis nominais categóricas, foram utilizados testes do qui-quadrado, com o objetivo de avaliar as diferenças de frequências entre os diferentes grupos e, assim, verificar a hipótese de independência entre os grupos e essas variáveis. Para inferências, vários modelos estatísticos foram aplicados.

Para as análises do uso de medicamentos e da experiência de eventos cardiovasculares pelos pacientes entre os grupos, foram ajustados modelos lineares generalizados binomiais (função logit link). Para a análise da progressão para um evento cardiovascular por pacientes entre os grupos, foram ajustados modelos de risco proporcional de Cox e uma análise de tempo até o evento. Para a análise do número de medicamentos utilizados pelos pacientes entre os grupos binomial-negativa (funções de ligação logarítmica), foram ajustados modelos lineares generalizados. Por fim, para a análise dos principais subtipos de lípides dos pacientes entre os grupos aderente x não aderente, foram ajustados modelos lineares. Independentemente do modelo ajustado, para eliminar o viés amostral, as variáveis de confusão foram selecionadas por meio de modelos bivariados e incluídas nos modelos multivariados se o valor de p ajustado fosse < 0.2 .

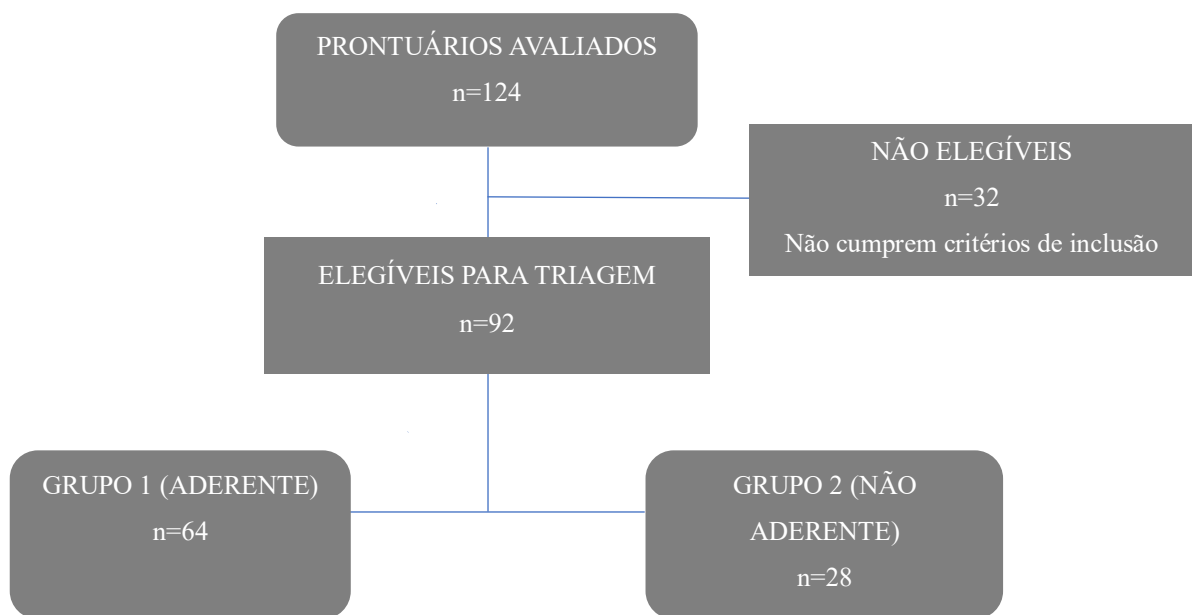
Todos os modelos incluíram idade, sexo, escolaridade, estado civil, diagnóstico de DM2, e trabalho como fatores de confusão. O IMC e a raça autodeclarada também foram incluídos como fatores de confusão nos modelos binomiais para a ocorrência de eventos cardiovasculares; nos modelos de risco proporcional de Cox para a análise da progressão (tempo até o evento) para um evento cardiovascular; nos modelos lineares generalizados binomiais negativos para a análise do número de medicamentos utilizados; e nos modelos lineares para a análise dos principais grupos de lípides. *Odds-ratio* (OR), risco relativo (RR) e razão de risco (HR) foram usados para representar riscos relativos em modelos de risco binomial, binomial negativo e proporcional de Cox, respectivamente. Todas as análises estatísticas foram

realizadas em R v. 3.6.1. Resultados com valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

6 RESULTADOS

Foram avaliados 124 prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de lípidos durante o ano de 2012. Os 32 pacientes não elegíveis eram portadores de doenças crônicas incapacitantes ou com idade superior a 76 anos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento para o estudo



Fonte: O autor, 2022.

Foram selecionados 92 pacientes para o estudo com uma média de idade de aproximadamente 67 anos, sendo a maioria homens (54,3%), idosos (58,7%), brancos (58,7%) e casados (63,3%). O grupo **aderente** foi composto por 64 pacientes, acompanhados até 2018, e o grupo **não aderente**, formado por 28 pacientes que não aderiram ao tratamento até 2018 (Tabela 1). Observamos um tempo médio de seguimento de 5,72 (IQR = 1,37) anos da população do estudo, incluindo 5,97 (IQR = 0,60) no grupo aderente e 3,63 (IQR = 2,21) no grupo não aderente.

Tabela 1 - Características gerais dos participantes do estudo, eventos prévios na linha de base e comparações entre o grupo aderente e o grupo não aderente.

VARIÁVEIS	TOTAL	ADERENTE	NÃO ADERENTE	p-value
	(n = 92)	(n = 64)	(n = 28)	
DADOS				
Idade (anos)	67 (IQR=9,25)	67 (IQR=10,25)	66 (IQR=6,75)	0,489
Homens - n (%)	50 (54,30%)	33 (51,60%)	17 (60,70%)	0,560
Mulheres - n (%)	42 (45,70%)	31 (48,40%)	11 (39,30%)	0,607
Idosos (≥ 65 anos) - n (%)	54 (58,70%)	37 (57,80%)	17 (60,70%)	0,976
DADOS DEMOGRÁFICOS				
Estado civil (casado) - n (%)	50 (54,30%)	35 (54,70%)	15 (53,60%)	0,181
Escolaridade (fund. completo) - n (%)	23 (25%)	14 (21,90%)	9 (32,10%)	0,632
Ocupação (ativo) - n (%)	49 (53,30%)	29 (45,30%)	20 (71,40%)	0,002
Etnia/cor (branco) - n (%)	54 (58,70%)	41 (64,10%)	13 (46,40%)	0,434
DADOS ANTROPOMÉTRICOS				
Peso (kg)	75 (IQR=17,88)	73 (IQR=16,40)	80 (IQR=15,75)	0,024
IMC (kg/m ²)	28,25 (IQR=5,32)	28,1 (IQR=5,30)	28,7 (IQR=4,67)	0,959
PAS (mmHg)	136 (IQR=23)	140 (IQR=23)	130 (IQR=22,50)	0,238
PAD (mmHg)	80 (IQR=10)	80 (IQR=10)	80 (IQR=10)	0,969
DADOS CLÍNICOS				
Tabagismo - n (%)	28 (30,40%)	15 (23,40%)	13 (46,40%)	0,055
Exercício físico - n (%)	15 (16,30%)	13 (20,30%)	2 (7,10%)	0,276
Hipertensão - n (%)	86 (93,50%)	58 (90,60%)	28 (100%)	0,246
DM2 - n (%)	69 (75%)	52 (81,20%)	17 (60,70%)	0,064

Os valores são expressos como n (%) ou mediana ± IQR. Teste U de Mann-Whitney, teste Qui-quadrado. IQR: intervalo interquartil. *Diferença significativa p < 0,05. IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Verificou-se que os pacientes ativos no mercado de trabalho foram os menos aderentes ao tratamento intensivo, compondo 71,4% do grupo não aderente e 45,3% do grupo aderente ($p = 0.002$). Em relação à escolaridade, 30,7% dos participantes tinham pelo menos 10 anos de estudo; ademais, não foram observadas diferenças entre os grupos no tocante à escolaridade.

Em relação aos indicadores antropométricos, os pacientes com IMC de 28,25 kg/m² (faixa de sobrepeso de 25,0 a 29,9 kg/m²) foram considerados com sobrepeso segundo a classificação da OMS. A pressão arterial sistólica mediana da população estudada foi de 136 mmHg, a pressão arterial diastólica foi de 80 mmHg e 93,5% dos indivíduos tinham diagnóstico de HAS. Observou-se prevalência de 75% para DM2. Um total de 46,7% dos pacientes estudados apresentava angina atual ou prévia, indicando que a população estudada tinha alto grau de risco CV.

Em relação ao estilo de vida, a prevalência de sedentarismo foi de 83,7% e a prevalência amostral de tabagismo foi de 30,4%. No que se refere ao número de consultas de nutrição de acordo com o tempo de seguimento, observou-se um total de 57 consultas na população estudada: 76,6% do grupo aderente realizou pelo menos uma consulta de nutrição contra 28,6% do grupo não aderente.

Não foi identificada uma associação de eventos prévios entre CRVM, angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) e cardiomiopatia (CDM) e a adesão ao manejo clínico de segmento. No entanto, com a IAM e a insuficiência cardíaca (IC), essa associação foi verificada (Tabela 2). Pacientes com eventos prévios de IAM (aOR = 33,63 (2,09-541,42), $p = 0.026$) e IC (aOR = 103,64 (2,38-4511,47), $p = 0.031$) tiveram maior chance de não aderir ao manejo clínico de acompanhamento do que aqueles que não tiveram estes eventos anteriormente.

Tabela 2 - Associação entre eventos prévios na linha de base entre grupos aderente e não aderente

VARIÁVEIS	TOTAL	ADERENTE	NÃO ADERENTE	aOR (CI 95%)	p-value
	(n = 92)	(n = 64)	(n = 28)		
EVENTOS ANTERIORES					
Doença prévia - n (%)	67 (72,80%)	45 (70,30%)	22 (78,60%)	0,27 (0,01-5,05)	0,768
IAM - n (%)	45 (48,90%)	30 (46,90%)	15 (53,60%)	33,63 (2,09- 541,42)	0,026
PTCA - n (%)	25 (27,20%)	16 (25%)	9 (32,10%)	1,56 (0,19-12,87)	1
CRVM - n (%)	33 (35,90%)	20 (31,20%)	13 (46,40%)	4,67 (0,56-39,03)	0,309
IC - n (%)	32 (34,80%)	14 (21,90%)	18 (64,30%)	103,64 (2,38- 4511,47)	0,031
CMD - n (%)	9 (9,80%)	5 (7,80%)	4 (14,30%)	0,15 (0,01-2,99)	0,431
Aneurisma - n (%)	1 (1,10%)	1 (1,60%)	0 (0%)	NC	NC
Arritmias - n (%)	21 (22,80%)	8 (12,50%)	13 (46,40%)	90,76 (0,81- 10108,47)	0,121
História de angina - n (%)	43 (46,70%)	29 (45,30%)	14 (50%)	1,84 (0,24-14,06)	1

Os valores são expressos como n (%). *Associação significativa $p < 0,05$. IAM: infarto agudo do miocárdio; PTCA: angioplastia coronária transluminal percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; CMD: cardiomiopatia dilatada; NC: Não Calculado; aOR: Razão de chance ajustada, onde idade, sexo, escolaridade, diagnóstico de DM2, estado civil e profissional, índice de massa corporal (IMC) e cor da pele autodeclarada foram incluídos em modelos lineares generalizados binomiais múltiplos (função logit link).

Fonte: O autor, 2022.

Foi avaliada a associação entre a frequência do uso de medicamentos e o risco associado ao abandono de tratamento medido em T0. Observou-se que dois medicamentos foram considerados fatores de risco para o abandono do tratamento, os diuréticos (aOR = 43,33 (2,23-841,39), $p = 0,025$) e os fibratos (aOR = 320,01 (3,97-25809,74), $p = 0,020$). Apesar da estatina ser a droga mais utilizada, não identificamos associação de risco ou proteção para o abandono do tratamento (aOR = 0,16 (0,01-2,58), $p = 0,396$). O mesmo foi observado para medicamentos amplamente utilizados

como: betabloqueadores (aOR = 8 (0,05-1269,03), $p = 0.842$), antiplaquetários (aOR = 3,22 (0,47-21,98), $p = 0.464$) e metformina (aOR = 2,86 (0,18-46,43), $p = 0.921$).

Tabela 3 - Associação entre frequência do uso de medicamentos e risco associado ao abandono do tratamento medido na linha de base

VARIÁVEIS	TOTAL (n = 92)	ADERENTE (n = 64)	NÃO ADERENTE (n = 28)	aOR (CI95%)	p-value
Medicamento					
Betabloqueadores - n (%)	80 (87%)	55 (85,90%)	25 (89,30%)	8 (0,05-1269,03)	0,842
BCCs - n (%)	25 (27,20%)	20 (31,20%)	5 (17,90%)	0,13 (0,01-1,49)	0,201
IECAs - n (%)	31 (33,70%)	16 (25%)	15 (53,60%)	73,79 (1,65-3296,87)	0,052
BRAs - n (%)	41 (44,60%)	31 (48,40%)	10 (35,70%)	0,57 (0,1-3,42)	0,596
Estatinas - n (%)	81 (88%)	58 (90,60%)	23 (82,10%)	0,16 (0,01-2,58)	0,396
Anticoagulantes - n (%)	9 (9,80%)	9 (14,10%)	0 (0%)	NC	NC
Antiplaquetários - n (%)	59 (64,10%)	37 (57,80%)	22 (78,60%)	3,22 (0,47-21,98)	0,464
Diuréticos - n (%)	54 (58,70%)	31 (48,40%)	23 (82,10%)	43,33 (2,23-841,39)	0,025
Ezetimiba - n (%)	30 (32,60%)	28 (43,80%)	2 (7,10%)	0,08 (0,01-0,93)	0,088
Fibratos - n (%)	18 (19,60%)	10 (15,60%)	8 (28,60%)	320,01 (3,97-25809,74)	0,020
Antiarrítmicos - n (%)	20 (21,70%)	8 (12,50%)	12 (42,90%)	5,81 (0,46-73,37)	0,347
Hipoglicemiantes orais - n (%)	28 (30,40%)	22 (34,40%)	6 (21,40%)	0,24 (0,03-2,09)	0,389
Glinidas - n (%)	16 (17,40%)	13 (20,30%)	3 (10,70%)	0,30 (0,01-7,94)	0,945
Metformina - n (%)	45 (48,90%)	32 (50%)	13 (46,40%)	2,86 (0,18-46,43)	0,921
Insulina - n (%)	16 (17,40%)	11 (17,20%)	5 (17,90%)	0,95 (0,10-9,45)	1
Alopurinol - n (%)	17 (18,50%)	8 (12,50%)	9 (32,10%)	18,90 (0,63-566,39)	0,180

Agonistas adrenérgicos - n (%)	3 (3,30%)	2 (3,10%)	1 (3,60%)	NC	NC
Nitratos - n (%)	31 (33,70%)	19 (29,70%)	12 (42,90%)	6,11 (0,65-57,24)	0,225

Os valores são expressos como n (%). Frequência absoluta (relativa). *Diferença significativa $p < 0,05$. IECAs: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRAs: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BCCs: bloqueadores dos canais de cálcio; NC: Não Calculado; aOR: Razão de Chance Ajustada, onde Idade, Sexo, IMC, Etnia, Estado Civil, diagnóstico de DM2, Ocupação e Escolaridade-anos foram incluídos em múltiplos modelos binomiais.

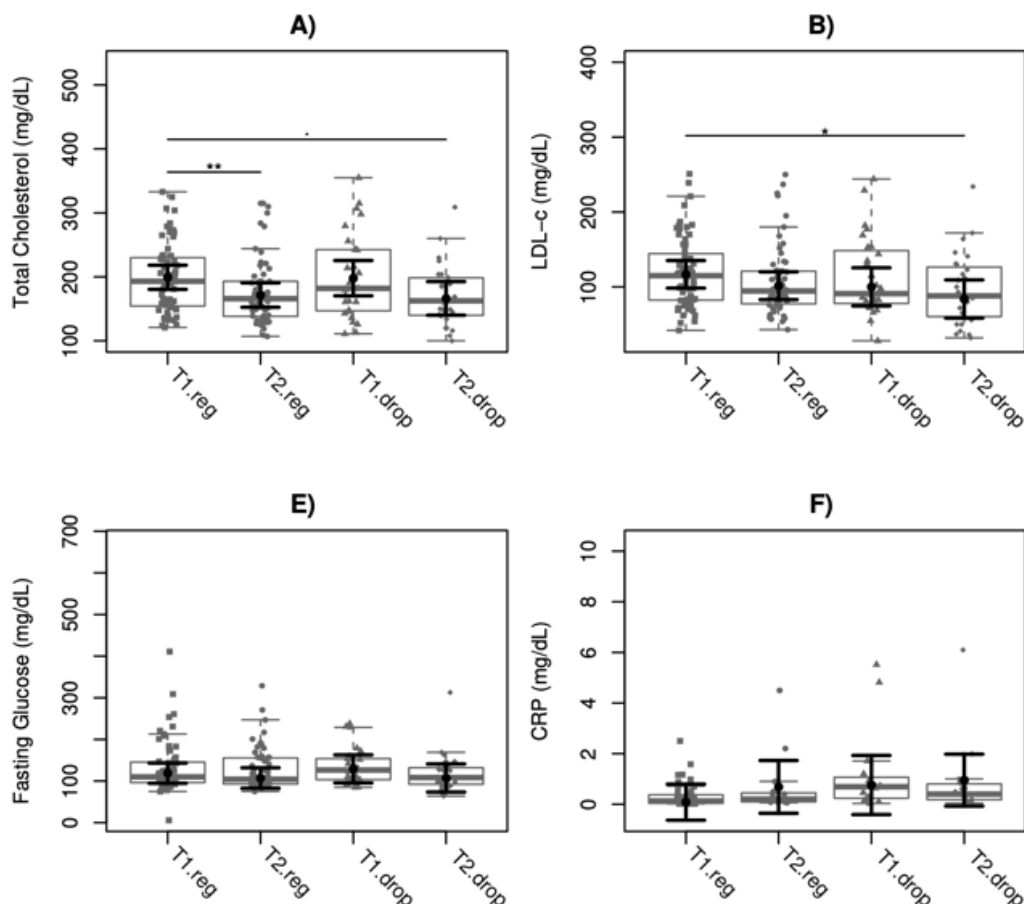
Fonte: O autor, 2022

Na avaliação do número de eventos CV ao longo do período de estudo, quando comparamos os dois grupos, observamos um total de 32 casos de IAM na população estudada, 17 (295,74 pessoas/ano [pY]) no grupo aderente e 15 (62,97 pY) no grupo não aderente. De fato, o IAM esteve fortemente associado à progressão para abandono do tratamento (aHR = 15,282 (3,26-71,645), $p < 0.001$). Observamos um total de 53 internações no INC durante o período do estudo, 29 (295,74 pY) no grupo aderente e 24 (51,58 pY) no grupo não aderente. No entanto, o número de internações não foi associado à progressão para abandono do tratamento (aHR = 14,561 (4,496-47,157), $p = 7.927$). Foram observados 5 casos de AVC, sendo 3 (379,56 pY) no grupo aderente e 2 (90,24 pY) no grupo não aderente, sem diferença na progressão para abandono do tratamento. O número total de óbitos foi 64,3% maior no grupo não aderente, dentre os quais 7 (25%) foram por MCV. Nenhum evento MCV foi observado no grupo aderente.

Na avaliação dos resultados laboratoriais (Figura 2) não observamos diferenças médias na linha de base entre os grupos. No entanto, encontramos uma diminuição nas concentrações séricas de CT (27,77 mg/dL, $p = 0.005$) e um aumento nas concentrações séricas de HDL-c (6,42 mg/dL, $p = 0.042$) no grupo aderente entre a linha de base (T1) e uma segunda avaliação feita após 7 anos (T2). Apesar da diferença no tempo de avaliação e número de consultas médicas entre os grupos, nenhuma diferença laboratorial foi observada para o grupo não aderente. Na comparação da diferença média intergrupos (AderenteT2 x Não AderenteT2), o aumento do HDL-c (11,40 mg/dL, $p\text{-value} = 0.013$) foi a única exceção com melhora significativa na avaliação dos resultados laboratoriais com o tempo de seguimento ($p < 0.05$). Não encontramos diferenças médias para concentrações séricas de

triglicerídeos, glicemia de jejum, HbA1c, PCR ou CPK entre as avaliações em ambos os grupos.

Figura 2 - Comparação intergrupo laboratorial intergrupo (Aderente x Não Aderente) em T2 e T1



Legenda: Diagrama de caixa e de dispersão de (A) Colesterol total, (B) LDL-c, (C) HDL-c, (D) triglicerídeos, (E) glicemia de jejum, (F) PCR, (G) CPK, e (H) valores de HbA1c nos grupos aderente e não aderente em T1 e T2 são representados em cinza. O círculo central preto representa o efeito marginal médio esperado para cada grupo estimado com modelos de efeitos fixos lineares. Os efeitos fixos dos modelos foram o grupo (aderente ou não aderente), o momento de avaliação (T1 ou T2) e a interação de primeira ordem entre os modelos anteriores. Os efeitos de confusão incluídos em todos os modelos foram sexo, idade, IMC, cor/etnia, escolaridade, diagnóstico de DM2, estado civil e trabalho vs. situação de desempregado. As barras horizontais pretas representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados para cada grupo. Os valores de p foram corrigidos para o número de contrastes/comparações dois a dois usando o método de diferença significativa honesta de Tukey (HSD). Os seguintes valores foram considerados significativos: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. As diferenças foram consideradas sugestivas quando $p < 0,1$.

Fonte: O autor, 2022.

7 DISCUSSÃO

Observamos maior risco de IAM ajustado pelo tempo de seguimento no grupo não aderente em relação ao grupo aderente ($p < 0.001$). Além disso, a ocorrência de eventos CV prévios, em especial o IAM, também foi associada ao risco de progressão para abandono do tratamento ($p < 0.05$). De fato, o acompanhamento de pacientes com alto risco DCVA $> 20\%$ e DCV prévia é um desafio na prática clínica para a equipe do serviço de lípidos do hospital, composta por cardiologistas e nutricionistas. Muitos desses pacientes possuem grandes dificuldades de seguir as recomendações e o tratamento medicamentoso devido a questões socioeducacionais, financeiras, ao número de medicamentos e, especialmente, pelas hospitalizações frequentes. Sabemos que a baixa adesão ao tratamento é um elemento-chave para piorar o prognóstico em pacientes de risco DCVA $> 20\%$ e DCV prévia, aumentando a morbidade e mortalidade associada [92].

Sabe-se, no entanto, que quando pacientes com DLP e múltiplas comorbidades recebem tratamento adequado e atingem os objetivos terapêuticos, seu risco de DCV é semelhante ao da população geral [14,15]. Entretanto, nos pacientes com DAC, ≥ 6 meses após alta hospitalar, 71% ainda apresentavam concentrações inadequadas de LDL-c ≥ 70 mg/dL e 29% tinham DM2 insuficientemente controlado [93]. Ademais, estar dentro da meta terapêutica parece ser uma dificuldade para os pacientes do serviço de lípidos. Apesar das consultas com o cardiologista ocorrerem de forma regular, com orientação e prescrição dos medicamentos, muitos pacientes mantêm-se fora da meta laboratorial mais intensiva de LDL-c (< 70 mg/dL) e HbA1c ($< 6,5\%$), por exemplo.

Apesar disso, na literatura, demonstrou-se que o cuidado intensivo ao paciente de alto risco CV (risco DCVA $> 20\%$) melhorou a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, diminuiu as concentrações séricas de CT (< 193 mg/dL) e reduziu em 50% no risco de desfechos CV [5]. De fato, as melhorias na adesão do paciente e nas concentrações de lípidos no sangue foram consistentes com os resultados de ensaios clínicos randomizados com seguimento de mais de 6 meses [5-8].

Houve tendência semelhante em nosso estudo para o grupo aderente, observamos melhora significativa nos indicadores laboratoriais (aderente T1 x não aderente T2) para diminuição do CT e aumento do HDL-c ($p < 0,05$). Entretanto, apesar de o grupo não aderente realizar maior número de consultas/ano do que o grupo

aderente, não observamos a mesma tendência de melhoras laboratoriais ou diferenças médias significativas no grupo não aderente.

Outro achado interessante foi a alta prevalência de DM2 na população estudada de 75% identificada por valores de HbA1c maiores ou iguais a 6,5%. A importância do tratamento medicamentoso de longo prazo para pacientes com DM2 (risco DCVA >20%) foi demonstrada em estudo no qual o tratamento intensivo (HbA1c <6,5% e CT <193mg/dL) levou à redução de 50% nos eventos CV e microvasculares após 8 anos de acompanhamento [7]. Esses dados fortalecem nosso achado de melhoria no CT do grupo aderente, que apresentou uma média significativamente menor de 166mg/dL no T2. Essa média reduzida no grupo aderente poderia estar relacionada com a redução de risco observada para IAM. Apesar disso, o mesmo não ocorreu com relação ao tratamento do DM2, no qual a meta de HbA1c <6,5% não foi alcançada por nenhum dos grupos estudados.

Em nosso estudo não observamos diferenças médias significativas nas concentrações de HbA1c após o acompanhamento em ambos os grupos, incluindo 6,5% (IQR=2,15) no grupo aderente e 6,75% (IQR=1,75) no grupo não aderente. No entanto, mesmo que nenhuma melhora laboratorial tenha sido observada, o tratamento multidisciplinar com nutricionista de pacientes de alto risco com DM2 foi associado à redução do risco CV de 50% em comparação com os cuidados de rotina nos primeiros 5 anos após o diagnóstico [5].

De forma interessante, observamos que os pacientes do grupo aderente apresentaram maior adesão ao tratamento multidisciplinar em comparação aos pacientes do grupo não aderente ($p<0.001$). O tratamento multidisciplinar com nutricionista parece ser a peça chave no tratamento de pacientes com DCV e DM2. Nessa consulta, o nutricionista reforça a conduta médica, auxilia o paciente nos horários de tomada das medicações e de suas refeições, monta uma prescrição dietética com viabilidade para o paciente e identifica os possíveis problemas de adesão ao tratamento médico.

Assim, observamos que o número de consultas com nutricionista foi significativamente maior no grupo aderente (76,6%) do que no grupo não aderente (28,6%) pelo tempo de seguimento demonstrando maior adesão ao tratamento multidisciplinar ($p<0.001$). De fato, os benefícios CV da consulta com o nutricionista na atenção primária parecem estar associados à redução das concentrações séricas de lípidos, sendo importantes fatores de risco CV [89,91]. Estudos também

demonstram menor mortalidade geral em pacientes (risco DCVA >20%) que são atendidos por uma equipe multidisciplinar em serviços ambulatoriais especializados para DLP e DM2 *versus* tratamento na atenção primária [11,33-35]. Ademais, não podemos desconsiderar a possibilidade de que um risco reduzido nos desfechos CV esteja relacionado à maior adesão ao tratamento multidisciplinar com o nutricionista.

Com relação aos medicamentos, o benefício da terapia com estatinas também está relacionado à redução do risco CV e à intensidade do tratamento [24,30]. Pacientes com DM2 têm maior risco CV do que aqueles sem DM2, portanto, a terapia com estatinas de alta intensidade (por exemplo, 40 a 80 mg de atorvastatina ou 10 a 20 mg de rosuvastatina) é preferida para pacientes com DM2 [15,24,30,66-68]. Em nosso estudo, as estatinas foram as drogas mais utilizadas (88%) sendo seu uso semelhante entre os grupos [aOR = 0,16 (0,01-2,42)]. Uma das questões relacionadas às estatinas é a ocorrência de efeitos colaterais como a mialgia que, pela nossa experiência clínica, é uma barreira para muitos pacientes que necessitam de terapias de alta intensidade. A ocorrência desses efeitos colaterais relacionados ao uso de estatina dificulta a adesão para as dosagens elevadas, fazendo com que muitos pacientes reduzam por conta própria a dosagem prescrita desse fármaco, ficando fora da meta laboratorial intensiva (LDL-c <70mg/dL e CT <193mg/dL).

Sabemos que a maior adesão à terapia medicamentosa está associada a menor mortalidade e menor morbidade CV [3,10,11]. Em uma revisão sistemática, a terapia associada a uma redução de 50% no LDL-c levou a uma diminuição de 15% nos desfechos CV [32]. Entretanto, não observamos uma tendência de maior uso de estatinas pelo grupo aderente (90,6%) do que pelo grupo não aderente (82,1%) ($p = 0.069$). Ainda, não observamos associação de risco ou proteção para o abandono do tratamento com estatina ($p = 0.372$).

Intervenções médicas precoces e um maior número de consultas são promissores como um método potencial para abordar essa importante lacuna de cuidados para maximizar a aceitação do tratamento [30-32]. A maior adesão à terapia medicamentosa está associada a menor mortalidade, menor morbidade CV e menores custos para o sistema de saúde [3,14,15]. No entanto, a baixa adesão ao tratamento medicamentoso é comum em pacientes em prevenção secundária, chegando a 66% dos pacientes. De fato, de todas as internações hospitalares relacionadas ao uso de medicamentos nos EUA, 33 a 69% podem ser atribuídos à má adesão à medicação [94]. Durante nossa pesquisa de dados nos prontuários dos

pacientes, encontramos alguns relatos médicos de dificuldades no seguimento e tomada dos medicamentos; muitos afirmavam, com efeito, esquecimento ou negligência com o tratamento.

Embora não tenhamos avaliado a adesão à terapia medicamentosa em nosso estudo, observamos que o uso de alguns medicamentos, como fibratos e diuréticos, foi listado como um importante fator de risco para o abandono do tratamento ($p < 0,05$).

Uma meta-análise de 14 estudos sobre o tratamento com diurético em 525 pacientes com IC demonstrou um efeito benéfico nos desfechos clínicos para redução de mortalidade OR 0,24 (95% CI 0,07-0,83; $p = 0,02$) e hospitalização OR 0,07 (95% CI 0,01-0,52; $p = 0,01$) (FARIS et al., 2006). No entanto, estudos prévios demonstraram que o uso de diuréticos na IC esteve associado ao risco de MCV ($p = 0,0001$) [96].

O mesmo foi observado com relação aos fibratos; em um estudo com 10,497 pacientes (66,9% com DCV prévia), com concentrações basais elevadas de triglicerídeos (271mg/dL) e baixas concentrações de LDL-c (78mg/dL), verificou-se que a incidência de eventos CV (IAM, AVC e MCV) não foi reduzida naqueles que receberam fibratos com relação ao placebo HR 1.03 (95% CI 0.91-1.15) [97]. Assim, não podemos desconsiderar que o uso de ambas as medicações, diuréticos e/ou fibratos, nos pacientes de alto risco (risco DCVA $>20\%$), deve ser avaliado com cautela. Ambas as medicações, especialmente os diuréticos, são utilizadas nos pacientes do serviço de lípidos do INC e muitos desses pacientes possuem IC ou eventos prévios relacionados.

De fato, observamos que pacientes com presença de eventos prévios (IAM e IC) tiveram maior chance de não aderir ao manejo clínico de acompanhamento do que aqueles que não tiveram esses eventos anteriormente ($p < 0,05$). Ademais, estudo com 2499 pacientes de alto risco CV (risco DCVA $>20\%$) demonstra a importância da adesão ao tratamento para prevenção secundária [98]. A abordagem medicamentosa precoce nos primeiros 6 meses após IAM resulta em redução significativa de MCV (HR 0.76; 95% CI 0,60-0,96; $P = 0,02$).

Entretanto, a baixa adesão à terapia medicamentosa após um evento CV e alta hospitalar é elevada [99]. Segundo estudo no qual foram randomizados 61 pacientes com DCV, em uso médio de 4,5 (DP 3,3) medicamentos prescritos, as taxas de readmissão hospitalar e de mortalidade foram relacionadas à baixa adesão ao tratamento médico após 1 ano ($p = 0,04$). Outro estudo com 225 pacientes (risco

DCVA >20%) evidenciou que, mesmo após IAM, apenas 66% dos pacientes relataram tomar corretamente seus medicamentos [100]. Os pacientes do serviço de lípidos do INC utilizam uma média superior a 7 medicamentos, o que torna essa população ainda mais susceptível ao abandono ou negligência do tratamento medicamentoso. É preciso considerar, ainda, a frequência considerável de hospitalizações desses pacientes; durante os 7 anos do nosso estudo, observamos um total de 53 internações hospitalares apenas no INC. No entanto, é possível que esse número de hospitalizações seja maior devido a internações em instituições fora do INC.

Observamos, também, que os pacientes ativos no mercado de trabalho (OR 5,15; IC 95% 1,42–18,65; $p = 0,013$) não eram aderentes ao tratamento intensivo entre os grupos: 71,4% (não aderentes) *versus* 45,3% (aderentes) ($p = 0,002$). Dados semelhantes mostram que estar ativo no mercado de trabalho (OR 5,15; IC 95% 1,42–18,65; $p = 0,013$) e a presença de IAM prévio (OR 5,02; IC 95% 1,45–16,89; $p = 0,009$) são preditores independentes relacionados à menor adesão à terapia medicamentosa em até 1 ano após um evento CV [100].

Nosso estudo tem algumas limitações, incluindo o tamanho da amostra, que é relativamente pequena, e o fato de ser unicêntrico e retrospectivo; nesse sentido, os achados podem sofrer interferência de viés de seleção e aferição (prontuário) para coleta de maior parte dos dados. O grupo não aderente tem apenas metade dos pacientes em comparação com o grupo aderente, o que pode ser uma das razões pelas quais não encontramos uma diferença significativa entre os dois grupos nos desfechos CV.

8 CONCLUSÃO

Uma redução de risco para eventos CV, especialmente IAM, é observada nos pacientes aderentes ao tratamento médico intensivo. Não observamos benefícios do tratamento médico intensivo no risco de AVC ou MCV. Ocorre redução do CT e aumento do HDL-c com tratamento médico intensivo. A adesão pode ser impactada negativamente pela condição clínica prévia do paciente, incluindo IAM e IC, e o perfil de medicamentos utilizados. A análise dos desfechos CV da população estudada proporciona maior compreensão da importância de um tratamento médico intensivo.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files. Accessed Sept 1, 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>
2. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Araújo SSC, Silva MMA, Freitas MIF, et al. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2017;51 Supl 1:4s.
3. Laddu D, Ma J, Kaar J, Ozemek C, Durant RW, Campbell T, et al. Health behavior change programs in primary care and community practices for cardiovascular disease prevention and risk factor management among midlife and older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e533-49.
4. Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RDD, Lottenberg AM, Assad MHV, Saraiva JFK, Chacra APM, Martinez TLR, Bahia LR, Fonseca FAH, Faludi AA, Sposito AC, Chagas ACP, Jannes CE, Amaral CK, Araújo DB, Cintra DE, Coutinho EDR, Cesena F, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Faria Neto JR, Kato JT, Bertolami MC, Miname MH, Castelo MHCG, Lavrador MSF, Machado RM, Souza PG, Alves RJ, Machado VA, Salgado Filho W. Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Oct;117(4):782-844. doi: 10.36660/abc.20210788.
5. Griffin SJ, Rutten G, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, et al. Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:925-37.
6. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:951-64.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2015;3:866-75.
9. Mitchell LJ, Ball LE, Ross LJ, Barnes KA, Williams LT. Effectiveness of dietetic consultations in primary health care: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:1941-62.

10. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
11. Ivers NM, Schwalm J-D, Jackevicius CA, Guo H, Tu JV, Natarajan M. Length of initial prescription at hospital discharge and long-term medication adherence for elderly patients with coronary artery disease: a population-level study. *Can J Cardiol* 2013;29:1408-14. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.009
12. Ivers NM, Schwalm J-D, Bouck Z, McCready T, Taljaard M, Grace SL, et al. Interventions supporting long term adherence and decreasing cardiovascular events after myocardial infarction (ISLAND): pragmatic randomized controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1731.
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209.
15. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, Schwartz GG, Olsson AG, Colhoun HM, Kronenberg F, Drechsler C, Wanner C, Mora S, Lesogor A, Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1311-1320.
16. Verweij SL, de Ronde MWJ, Verbeek R, Boekholdt SM, Planken RN, Stroes ESG, Pinto-Sietsma SJ. Elevated lipoprotein(a) levels are associated with coronary artery calcium scores in asymptomatic individuals with a family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2018;12:597–603.e1.
17. Sun L, Clarke R, Bennett D, Guo Y, Walters RG, Hill M, Parish S, Millwood IY, Bian Z, Chen Y, Yu C, Lv J, Collins R, Chen J, Peto R, Li L, Chen Z; China Kadoorie Biobank Collaborative Group; International Steering Committee; International Co-ordinating Centre, Oxford; National Co-ordinating Centre, Beijing; Regional Co-ordinating Centres. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults. *Nat Med*. 2019 Apr;25(4):569-574. doi: 10.1038/s41591-019-0366-x.
18. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Zeki Al Hazzouri A, Yaffe K, Balte PP, Alonso A, Newman AB, Ives DG, Rana JS, Lloyd-Jones D, Vasan RS, Bibbins-Domingo K, Gooding HC, de Ferranti SD, Oelsner EC, Moran AE. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 23;74(3):330-341. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.529.

19. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality: Too Much of a Good Thing? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Mar;38(3):669-672. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310587.
20. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-743.
21. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, Ouyang P, Jones SR, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129:77–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625
22. ITO, M. K. et al. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, [s.l.], v. 5, no 3 Suppl, p. S38-45, 2011.
23. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1520-74.
24. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
25. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol*. 1997;79:38–42.
26. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf*. 1996;14:11–24.
27. Electronic Medicines Compendium Summary of product characteristics for atorvastatin. <http://medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=1424> (accessed Nov 27, 2022).
28. Electronic Medicines Compendium Summary of product characteristics for rosuvastatin. <http://medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=11976> (accessed Nov 27, 2022).
29. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018 Sep 1;3(9):823-828. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258.
30. Campbell DJT, Lee-Krueger RCW, McBrien K, Anderson T, Quan H, Leung AA, et al. Strategies for enhancing the initiation of cholesterol lowering medication among patients at high cardiovascular disease risk: a qualitative descriptive exploration of

patient and general practitioners' perspectives on a facilitated relay intervention in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2020;10:e038469.

31. Piña IL, Di Palo KE, Brown MT, Choudhry NK, Cvengros J, Whalen D, et al. Medication adherence: importance, issues and policy: a policy statement from the American Heart Association. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;64:111-20.

32. van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd004371.

33. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.

34. Stirratt MJ, Curtis JR, Danila MI, Hansen R, Miller MJ, Gakumo CA. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2018 Feb;33(2):216-222. Doi: 10.1007/s11606-017-4198-4. PMID: 29204969; PMCID: PMC5789101.

35. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.

36. Simoni JM, Huh D, Wilson IB, Shen J, Goggin K, Reynolds NR, et al. Racial/Ethnic disparities in ART adherence in the United States: findings from the MACH14 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(5):466- 72. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31825db0bd>.

37. Kressin NR, Orner MB, Manze M, Glickman ME, Berlowitz D. Understanding contributors to racial disparities in blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(2):173-80.

38. Adeyemi AO, Rascati KL, Lawson KA, Strassels SA. Adherence to oral antidiabetic medications in the pediatric population with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Clin Ther*. 2012;34(3):712-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.01.028>.

39. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*. 2009;47(8):826-34.

40. GIDDING, S. S. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, [s.l.], v. 132, no 22, p. 2167–2192, 2015.

41. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Disparities and Inequalities Report - United States, 2011. *MMWR Suppl*. 2011;60(1):1-114.

42. McWilliams JM, Meara E, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Differences in control of cardiovascular disease and diabetes by race, ethnicity, and education: U.S. trends

from 1999 to 2006 and effects of medicare coverage. *Ann Intern Med.* 2009;150(8):505-15.

43. Dubay LC, Lebrun LA. Health, behavior, and health care disparities: disentangling the effects of income and race in the United States. *Int J Health Serv.* 2012;42(4):607-25.

44. Kronish IM, Diefenbach MA, Edmondson DE, Phillips LA, Fei K, Horowitz CR. Key barriers to medication adherence in survivors of strokes and transient ischemic attacks. *J Gen Intern Med.* 2013;28(5):675-82.

45. Haywood C, Jr., Lanzkron S, Bediako S, Strouse JJ, Haythornthwaite J, Carroll CP, et al. Perceived discrimination, patient trust, and adherence to medical recommendations among persons with sickle cell disease. *J Gen Intern Med.* 2014;29(12):1657-62.

46. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ.* 2016;42(1):34-71. <https://doi.org/10.1177/0145721715619038>.

47. Berry DL, Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1587-92. <https://doi.org/10.2147/PPA.S91534>.

48. Krauskopf KA, Sofianou A, Goel MS, Wolf MS, Wilson EA, Martynenko ME, et al. Depressive symptoms, low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly. *J Asthma.* 2013;50(3):260-6. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.757779>.

49. Frankenfield DL, Wei, II, Anderson KK, Howell BL, Waldo D, Sekscenski E. Prescription medication cost-related non-adherence among Medicare CAHPS respondents: disparity by Hispanic ethnicity. *J Health Care Poor Underserved.* 2010;21(2):518-43. <https://doi.org/10.1353/hpu.0.0314>.

50. Lee M, Salloum RG. Racial and ethnic disparities in cost-related medication non-adherence among cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2016;10(3):534-44. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0499-y>.

51. Forsyth J, Schoenthaler A, Chaplin WF, Ogedegbe G, Ravenell J. Perceived discrimination and medication adherence in black hypertensive patients: the role of stress and depression. *Psychosom Med.* 2014;76(3):229-36. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000043>.

52. Adams AS, Uratsu C, Dyer W, Magid D, O'Connor P, Beck A, et al. Health system factors and antihypertensive adherence in a racially and ethnically diverse cohort of new users. *JAMA Intern Med.* 2013;173(1):54-61. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.955>.

53. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, Hunt KJ, Echols C, Gilbert GE, et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by

race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med.* 2013;28(2):208-15. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2200-8>.

54. Shavers VL, Lynch CF, Burmeister LF. Racial differences in factors that influence the willingness to participate in medical research studies. *Ann Epidemiol.* 2002;12(4):248-56.

55. Paradies Y, Truong M, Priest N. A systematic review of the extent and measurement of healthcare provider racism. *J Gen Intern Med.* 2014;29(2):364-87. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2583-1>.

56. Chapman EN, Kaatz A, Carnes M. Physicians and implicit bias: how doctors may unwittingly perpetuate health care disparities. *J Gen Intern Med.* 2013;28(11):1504-10. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2441-1>.

57. Williams DR, Wyatt R. Racial Bias in Health Care and Health: Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2015;314(6):555-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9260>.

58. DeKoekkoek T, Given B, Given CW, Ridenour K, Schueller M, Spoelstra SL. mHealth SMS text messaging interventions to promote medication adherence: An integrative review. *Journal of Clinical Nursing.* 2015;24(19-20):2722-35.

59. Mosnaim G, Li H, Martin M, Richardson D, Belice PJ, Avery E, et al. The impact of peer support and mp3 messaging on adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):485-93.

60. Barrera M, Castro FG, Strycker LA, Toobert DJ. Cultural Adaptations of Behavioral Health Interventions: A Progress Report. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(2):196-205. <https://doi.org/10.1037/a0027085>.

61. Zeh P, Sandhu HK, Cannaby AM, Sturt JA. The impact of culturally competent diabetes care interventions for improving diabetes-related outcomes in ethnic minority groups: a systematic review. *Diabet Med.* 2012;29(10):1237-52.

62. Office of Minority Health. National standards for culturally and linguistically appropriate services (CLAS) in health and health care. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 2013. <https://www.thinkculturalhealth.hhs.gov/assets/pdfs/EnhancedNationalCLASStandards.pdf>. Accessed April 19 2017.

63. Saha S, Korthuis PT, Cohn JA, Sharp VL, Moore RD, Beach MC. Primary care provider cultural competence and racial disparities in HIV care and outcomes. *J Gen Intern Med.* 2013;28(5):622-9. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2298-8>.

64. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care.* 2009;47(8):826-34. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819a5acc>.

65. Smedley BD, Stith AY, Nelson AR. Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care. Washington, D. C.: National Academy Press; 2003.
66. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
67. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Report No. 14-05206- EF-2. 2016 US Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD.
68. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018AHA/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. *Circulation*. 2019;139:e1082–1143.
69. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart* 2021;107:1369–1375.
70. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
71. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
72. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.
73. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
74. Anderson TJ et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016; 32(11):1263-82.
75. 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. *Circulation*. 2019; 139(25):e1082-e1143.
76. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):S76-99.

77. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization (WHO); 2016.

78. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111-86.

79. World Health Organization (WHO). Draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019; 366:l5683.

80. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018; 378(25):2441-2.

81. Echouffo-Tcheugui JB, Ahima RS. Does diet quality or nutrient quantity contribute more to health? *J Clin Invest*. 2019; 129(10):3969-70.

82. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1999; 34:472-7.

83. Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) fatty acids and outcomes research consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation*. 2019; 139(21):2422-36.

84. Wu JH, Lemaitre RN, King IB et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2014; 130(15):1245-53.

85. Ball L, Leveritt M, Cass S, Chaboyer W. Effect of nutrition care provided by primary health professionals on adults' dietary behaviours: a systematic review. *Fam Pract* 2015; 32: 605-17.

86. Bhattarai N, Prevost AT, Wright AJ, Charlton J, Rudisill C, Gulliford MC. Effectiveness of interventions to promote healthy diet in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Public Health* 2013; 13: 1203.

87. Ball L, Sladdin I, Mitchell L, Barnes K, Ross L, Williams L. Quality of development and reporting of dietetic intervention studies in primary care: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31: 47-57.

88. Mitchell L, Ball L, Ross L, Barnes K, Williams L. Effectiveness of dietetic consultations in primary health care: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 941-1962.

89. Ross LJ, Barnes KA, Ball LE, Mitchell LJ, Sladdin I, Lee P, Williams LT. Effectiveness of dietetic consultation for lowering blood lipid levels in the management of cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Diet*. 2019 Apr;76(2):199-210. doi: 10.1111/1747-0080.12509.
90. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29–38.
91. Brunner E, White I, Thorogood M. Can dietary interventions change diet and cardiovascular risk factors? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Public Health* 1997; 87: 1415–22.
92. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, Cornelissen V, Davos CH, Doehner W, de Pablo Y Zarzosa C, Frederix I, Greco A, Kurpas D, Michal M, Osto E, Pedersen S, Salvador RE, Simonenko M, Steca P, Thompson DR, Wilhelm M, Abreu A. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204.
93. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824–835
94. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887.e1.
95. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD003838. doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003838.
96. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999 Sep 21;100(12):1311-5. doi: 10.1161/01.cir.100.12.1311.
97. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645.
98. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, Cornelissen V, Davos CH, Doehner W, de Pablo Y Zarzosa C, Frederix I, Greco A,

Kurpas D, Michal M, Osto E, Pedersen S, Salvador RE, Simonenko M, Steca P, Thompson DR, Wilhelm M, Abreu A. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204.

99. Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Costa FA, Pacheco ST, Neves SF, Lyra DP Jr. Improving post-discharge medication adherence in patients with CVD: a pilot randomized trial. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Dec;103(6):503-12. doi: 10.5935/abc.20140151.

100. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842–1847.

APÊNDICES

APÊNDICE – TABELA DE DADOS BRUTOS

[illegible]

no	no	no	yes	yes	yes	7	138	43	30	323	329	PorT2	CgK72	Hb1c1T2	Nutricao	DataPrimeiraConsulta	DataUltimaConsulta	ClassDesacompanhamento	IdadeUltimaConsulta
no	no	yes	no	no	yes	5	191	110	30	308	112	AND	301	6,7	yes	8/9/2012	6/15/2018	2136	69.5880486
no	yes	no	no	yes	yes	4	AND	AND	AND	AND	AND	AND	60	8,8	yes	10/20/2012	6/15/2018	2082	64.58502007
yes	yes	no	no	no	yes	10	134	85	34	109	156	AND	AND	AND	yes	11/11/2012	6/15/2018	2042	71.70704997
no	yes	no	no	yes	no	7	149	79	89	117	84	AND	25	8	yes	2/3/2012	6/15/2018	2324	57.8472964
yes	yes	no	no	yes	no	8	284	222	50	207	83	AND	87	5,7	yes	2/27/2012	6/15/2018	2300	50.59794661
no	yes	no	no	yes	yes	8	152	105	49	127	103	AND	45	5,17	yes	8/23/2012	6/15/2018	2122	74.5730791
no	yes	no	no	yes	yes	8	193	133	47	121	186	AND	85	5,5	yes	7/28/2012	6/15/2018	2147	65.05407255
yes	yes	no	yes	yes	yes	7	128	86	26	124	75	AND	123	6,5	yes	2/24/2012	6/15/2018	2303	67.45549769
yes	yes	no	no	yes	yes	9	130	58	43	143	157	AND	127	11,9	yes	2/24/2012	6/15/2018	2303	63.19233402
yes	unk	unk	unk	yes	yes	5	315	195	47	145	92	AND	103	5,5	yes	3/23/2012	6/15/2018	2275	63.18412047
no	yes	no	no	yes	yes	7	115	57	47	86	121	AND	78	5,9	yes	9/28/2012	6/15/2018	2085	61.81820671
no	yes	no	yes	yes	no	5	193	134	40	87	104	AND	210	6,1	yes	9/13/2012	6/15/2018	2101	53.10882957
no	no	no	no	no	yes	6	294	168	48	133	137	AND	63	7,9	yes	1/12/2012	6/15/2018	2346	70.54620123
yes	yes	no	no	no	yes	5	315	237	94	73	90	AND	72	6,6	yes	6/11/2012	6/15/2018	2195	56.43258042
no	yes	no	yes	yes	yes	7	107	54	31	175	81	AND	110	6,3	yes	8/20/2012	6/15/2018	2115	74.0888015
yes	yes	no	yes	yes	yes	8	173	122	38	168	192	AND	100	6,1	yes	9/11/2012	6/15/2018	2103	72.862423
yes	yes	no	yes	yes	yes	8	155	90	35	150	247	AND	AND	AND	yes	11/4/2012	6/15/2018	2049	51.78370975
no	yes	no	no	yes	yes	5	109	58	37	162	190	AND	307	6,3	yes	9/13/2012	6/15/2018	2101	56.16427105
yes	yes	no	yes	yes	yes	7	139	76	66	102	108	AND	AND	AND	yes	11/4/2012	6/15/2018	2049	50.08300446
no	yes	no	yes	yes	yes	9	193	95	49	244	169	AND	171	9	yes	1/26/2012	6/15/2018	2332	66.56810404
yes	yes	no	no	yes	yes	7	176	121	36	166	91	AND	44	7,7	yes	6/14/2012	6/15/2018	2192	58.0762875
no	yes	no	no	yes	yes	3	154	102	41	86	88	AND	116	7,4	yes	7/7/2012	6/15/2018	2169	62.05065024
yes	yes	no	no	yes	yes	7	239	158	41	201	217	AND	131	10,72	yes	9/20/2012	6/15/2018	2094	64.85420945
yes	yes	no	no	yes	yes	11	180	87	63	100	201	AND	141	5,6	yes	8/5/2011	6/15/2018	2056	65.15811086
no	yes	no	no	yes	yes	6	173	112	31	146	89	AND	83	5,8	yes	12/1/2011	6/15/2018	2398	71.58658453
no	no	no	yes	yes	yes	4	162	88	44	150	93	AND	87	6,3	yes	9/13/2012	6/15/2018	2101	66.53549893
yes	no	no	yes	yes	no	4	189	85	15	359	147	AND	158	6,73	yes	4/18/2012	6/15/2018	2248	69.9366051
no	no	no	yes	no	no	3	100	41	43	80	108	AND	71	7	yes	1/27/2012	6/15/2018	2331	73.72183486
no	yes	no	yes	yes	yes	7	160	89	43	142	147	AND	68	6,4	yes	5/13/2012	6/15/2018	2284	62.76796715
no	no	no	yes	yes	no	6	140	85	41	91	87	AND	48	7	yes	11/23/2012	6/15/2018	2348	64.21081451
no	yes	no	no	yes	yes	8	185	123	26	78	94	AND	260	6,9	yes	9/23/2012	6/15/2018	2091	66.84455852
no	yes	no	no	yes	no	4	150	72	91	135	84	AND	203	7,2	yes	4/28/2012	6/15/2018	2238	70.22039899
yes	yes	no	yes	yes	yes	6	188	37	91	99	91	AND	AND	AND	yes	8/6/2012	6/15/2018	2108	66.84736462
no	yes	no	no	yes	yes	7	116	50	40	129	130	AND	564	5	yes	1/5/2012	6/15/2018	2353	48.05201916
yes	no	no	no	yes	yes	8	189	130	33	180	133	AND	215	5,4	yes	2/16/2012	6/15/2018	2311	58.12153436
no	yes	no	yes	yes	yes	7	120	56	20	216	131	AND	141	6,3	yes	10/4/2012	6/15/2018	2080	64.38329911
no	yes	no	yes	no	yes	3	185	117	42	129	104	AND	114	6,5	yes	2/23/2012	6/15/2018	2304	63.96463794

no	yes	no	no	yes	no	8	149	50	43	281	146	AND	47	12	yes	12/1/2010	6/15/2018	2703	82.93228919	
no	yes	no	no	yes	no	8	141	87	24	146	89	AND	140	5,3	yes	9/23/2012	6/15/2018	2091	49.11704312	
no	yes	no	yes	yes	yes	10	198	82	27	433	163	AND	AND	AND	yes	9/10/2012	6/15/2018	2104	59.77002053	
no	yes	no	no	yes	yes	11	225	172	39	145	80	AND	133	8,22	no	11/28/2012	6/15/2018	2024	73.2073922	
no	yes	no	yes	yes	yes	10	280	164	37	295	125	AND	121	5,3	no	10/11/2012	6/15/2018	2078	58.0689152	
yes	yes	no	yes	yes	yes	8	150	93	34	115	130	AND	141	7,8	no	1/12/2012	6/15/2018	2346	72.19715266	
no	yes	no	no	yes	yes	6	169	112	40	204	124	AND	157	5,6	yes	5/10/2012	6/15/2018	2227	68.85626283	
no	yes	no	no	yes	yes	9	146	65	20	637	313	AND	265	9,5	yes	1/12/2012	6/15/2018	2346	52.8842286	
no	yes	no	yes	yes	yes	5	139	36	49	267	98	AND	85	5,7	no	5/24/2012	6/15/2018	2213	59.46064339	
yes	no	no	no	no	yes	5	230	141	84	122	127	AND	4	70	9,2	yes	7/18/2013	6/15/2018	1792	82.80523996
no	yes	no	yes	yes	yes	11	204	131	50	165	106	AND	1	123	9,9	no	1/18/2012	6/15/2018	2339	62.05065024
no	yes	no	no	yes	yes	7	204	148	24	170	100	AND	332	7,9	yes	6/14/2012	6/15/2018	2192	72.67741273	
no	yes	no	yes	yes	yes	6	120	32	44	220	72	AND	140	AND	no	11/10/2012	6/15/2018	2052	62.05065024	
no	no	no	no	yes	yes	9	134	80	27	137	169	AND	45	105	7,9	no	2/8/2012	6/15/2018	2318	61.30893268
no	no	no	no	yes	yes	6	309	234	46	142	109	AND	195	5,3	no	9/20/2012	6/15/2018	2094	70.0779603	
no	yes	no	yes	yes	yes	6	186	100	32	267	64	AND	73	4,5	yes	11/8/2012	6/15/2018	2045	73.7487488	
no	yes	no	yes	yes	yes	6	195	109	29	133	98	AND	73	7,5	yes	10/23/2012	6/15/2018	2051	68.91897935	
							0,24	91	11,8	no	10/19/2012	6/15/2018	2065	72.5338669						
							0,06	158	8,5	no	10/25/2012	6/15/2018	2059	66.91846984						
							0,2	114	6,5	yes	12/11/2012	6/15/2018	2012	63.96463794						
							2,2	AND	7,9	no	11/10/2012	6/15/2018	2347	71.34863368						
							0,1	144	5	yes	10/30/2012	6/15/2018	2081	60.18617385						
							AND	93	5,4	yes	1/10/2012	6/15/2018	2348	73.5579371						
							AND	108	9,8	no	6/8/2012	6/15/2018	2229	62.81177278						
							0,08	95	7,1	no	3/22/2012	6/15/2018	2276	67.69336071						
							AND	131	7,7	no	4/18/2012	6/15/2018	2245	71.48349429						
							AND	129	6	no	10/20/2012	6/15/2018	2082	61.0294319						
							0,42	39	AND	yes	6/15/2012	4/20/2014	656	61.24572211						
							0,09	87	6,7	no	6/15/2012	2/13/2015	66	66.9431896						
							0,16	86	7,9	no	6/15/2012	10/15/2016	1678	70.77344286						
							AND	AND	AND	no	6/15/2012	11/7/2016	1606	58.73237509						
							1,99	105	8,9	yes	6/15/2012	7/17/2014	762	63.12887776						
							AND	206	5,7	no	6/15/2012	2/20/2016	1345	58.56211968						
							0,6	52	5,6	no	6/15/2012	8/10/2017	1882	69.7824086						
							0,6	62	7,6	no	6/15/2012	12/1/2014	816	66.47452992						
							6,1	164	6,9	no	6/15/2012	3/9/2013	267	55.47433265						
							0,3	368	7,2	no	6/15/2012	11/4/2016	1306	57.54863395						
							0,1	555	6,3	no	6/15/2012	3/18/2016	1372	51.89322382						

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “EFEITO A LONGO PRAZO DE UM TRATAMENTO MÉDICO INTENSIVO NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES COM DISLIPIDEMIA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL”

Pesquisador: Guilherme Dias Renke Brandão e Silva. Orientadora: Dra. Annie Seixas Bello

1. O sr (sra) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar se a fazer acompanhamento médico regular poderia trazer melhorias para o seu tratamento médico nesse hospital.
2. Serão avaliados os pacientes atendidos pelo Serviço de Lípidos do Instituto Nacional de Cardiologia (Laranjeiras, Rio de Janeiro) entre entre 01 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018.
3. Ao participar deste estudo a sr (sra.) permitirá que o pesquisador tenha acesso a todos os dados do seu prontuário. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador ou através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
4. As entrevistas serão realizados apenas contatos via telefone e/ou mensagem de texto no período da pesquisa para entrevista através de questionário.
5. Riscos e Confidencialidade: a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade e todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais.
6. Benefícios e despesas: ao participar desta pesquisa a sr (sra.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o efeito de um acompanhamento médico no hospital. O sr (sra.) não terá nenhum tipo de custo para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver qualquer dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

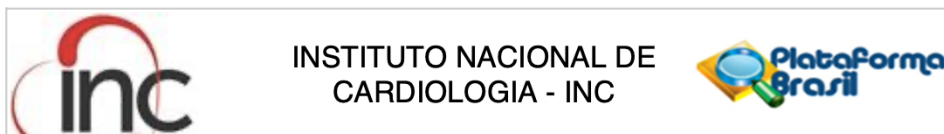
Assinatura do Orientador

Pesquisador: Guilherme Dias Renke Brandão e Silva – Telefone: 021 994431653

Orientador: Dra. Annie Seixas Bello Moreira – Telefone: 021 990522308

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Dr Eduardo Tibiriça

Telefone do Comitê: 021 30372307 E-mail cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO B – PARECER COINSUBSTANCIADO DO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DESFECHOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES COM DISLIPIDEMIA E DIABETES EM TRATAMENTO INTENSIVO POR 7 ANOS: UM ESTUDO

Pesquisador: Annie Seixas Bello Moreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31565920.3.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.077.798

Apresentação do Projeto:

Pacientes com dislipidemia e diabetes, principalmente aqueles com outras comorbidades, frequentemente apresentam redução da qualidade de vida o que prejudica suas atividades do dia-a-dia e, inclusive, a sua adesão ao tratamento medicamentoso.

Portanto, avaliar como o maior número de consultas ambulatoriais e um acompanhamento clínico multidisciplinar pode afetar na adesão a terapia medicamentosa, nos padrões alimentares e demais hábitos do indivíduo é extraordinário, considerando que estudos recentes evidenciam benefícios cardiovasculares relacionados ao tratamento clínico acompanhado e aos hábitos de vida desses pacientes. Para grande parte da população, os maiores riscos relacionados à saúde e o bem-estar têm origem no próprio comportamento individual, que é moldado a partir do acesso a informação e da vontade própria do indivíduo, bem como das oportunidades e barreiras presentes na realidade social. De fato, pacientes com dislipidemia e diabetes são considerados de muito alto risco cardiovascular. Esse risco, entretanto, pode ser aumentado quando associado a presença de outros fatores de risco, principalmente aqueles associados ao estilo de vida (excesso de peso, sedentarismo, tabagismo, má adesão a terapia medicamentosa, alimentação inadequada, consumo de álcool). Sabe-se, no entanto, que a modificação do estilo de vida e a adesão a terapia medicamentosa são um fator crucial no tratamento e manejo dessas doenças. Com isso, faz-se necessária uma avaliação retrospectiva que evidencie os desfechos cardiovasculares dos pacientes que fizeram um tratamento acompanhado multidisciplinar no Instituto Nacional de Cardiologia.

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

Cardiol Ther
<https://doi.org/10.1007/s40119-022-00282-6>



ORIGINAL RESEARCH

Long-Term Association between Intensive Medical Treatment and the Incidence of Cardiovascular Outcomes in Patients with Dyslipidemia: an Observational Study

Guilherme Renke · Débora Pinto Gapanowicz · Marcela Batista Pereira ·
 Fernanda Mattos · Marcelo Ribeiro-Alves · Marcelo Assad ·
 Annie Seixas Bello Moreira

Received: August 18, 2022 / Accepted: September 29, 2022
 © The Author(s) 2022

ABSTRACT

Introduction: The management of patients with dyslipidemia (DLP) requires intensive medical follow-up as an essential part of treatment and to reduce the risk of cardiovascular (CV) outcomes. The aim of this study was to evaluate whether adherence to medical treatment changed the prevalence of CV disease events in a retrospective 7-year follow-up analysis.

Methods: This retrospective study involved 92 patients divided into two groups according to their adherence: the REG group with 64 patients who had medical appointments from 2012 to 2018, and the DROP group, with 28 patients

who had medical appointments in 2012 but did not complete regular appointments until 2018. Cox proportional hazard models were fitted to estimate hazard ratios associated with CV outcomes as primary endpoints.

Results: We observed a total of 32 cases of acute myocardial infarction (AMI) in the study population, 17 (338.41 pY) in the REG group and 15 (62.97 pY) in the DROP group. An increased hazard of AMIs was observed in the DROP group compared with the REG group by follow-up time ($p < 0.001$). We found that previous events of AMI and congestive heart failure (CHF) were associated with progression to treatment dropout ($p < 0.05$) and that two drugs were considered a risk factor for treatment dropout, diuretics and fibrates ($p < 0.05$).

Conclusions: A reduced hazard of AMI was observed in patients who complete a greater number of medical appointments and receive multidisciplinary treatment on a regular basis.

Keywords: Dyslipidemia; Multidisciplinary care team; Cardiovascular disease; Myocardial infarction

G. Renke (✉) · D. P. Gapanowicz · M. Assad ·
 A. S. B. Moreira
 National Institute of Cardiology, Brazilian Ministry
 of Health, Rua das Laranjeiras, 374. Laranjeiras, Rio
 de Janeiro, Brazil
 e-mail: renke@renke.com.br

G. Renke · M. B. Pereira
 Nutrindo Ideais Performance and Nutrition
 Research Centre, Rio de Janeiro, Brazil

M. Ribeiro-Alves
 National Institute of Infectious Diseases Evandro
 Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro,
 Brazil

F. Mattos
 Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal
 University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ANEXO D – PÔSTER INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA	SERVIÇO DE LÍPIDES
POR QUE É IMPORTANTE FAZER O TRATAMENTO REGULAR COM MÉDICO E NUTRICIONISTA?  INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA Faça o acompanhamento multidisciplinar! Você pode melhorar (e muito) a sua saúde consultando também o nutricionista pelo menos 1x ao ano.	Você sabia que isso pode reduzir o risco de infarto e ainda melhorar o seu colesterol? Agora se você já teve infarto ou possui insuficiência cardíaca, faz uso de diuréticos ou fibratos esse cuidado deve ser ainda maior! Consulte sempre o seu médico
CARTILHA DE RISCO DE ABANDONO DO TRATAMENTO	