

MARINA GABRIELA BIRCK

**Prevenção secundária da doença isquêmica
coronariana na linha de base do Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção de título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e
Saúde

Orientadora: Prof^a D^{ra} Isabela Judith
Martins Benseñor

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Birck, Marina Gabriela
Prevenção secundária da doença isquêmica
coronariana na linha de base do Estudo Longitudinal
de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Marina Gabriela
Birck. -- São Paulo, 2018.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Infarto do
miocárdio 3.Prevenção secundária 4.Uso de
medicamentos 5.Fatores de risco 6.Estudos
longitudinais 7.Brasil 8.Epidemiologia

USP/FM/DBD-225/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Àqueles que fazem a minha vida valer cada vez mais a pena.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Isabela Benseñor, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado. Agradeço a confiança que depositou em mim, os seus incentivos e ensinamentos fornecidos durante a realização deste trabalho.

Aos Prof. Lotufo, Itamar e Alessandra, que sempre estiveram dispostos a me ensinar e a contribuir para este trabalho.

À Ana, por toda a amizade, ensinamentos e risadas na jornada da pós-graduação.

À Thais e Cláudia, que me acompanham desde a graduação e sempre me incentivaram a cursar a pós-graduação. Também agradeço as suas dicas e ajudas.

À Angelita, Roberta e Tatyane, pela paciência e ajuda em diversos aspectos, especialmente os burocráticos.

À Susi, Débora, Mariana, Amanda e Tatiane, pelo companheirismo e pelos momentos compartilhados no dia a dia.

Aos meus pais, minha irmã e meus avós, pelo apoio e compreensão.

Ao André, por todo o incentivo e paciência.

À Renata, Tauane e Marília (*in memoriam*), pela amizade sincera, que espero muito honrar.

A todos os participantes do ELSA-Brasil, sem os quais nada disso seria possível.

A todos que de alguma forma contribuíram para esta dissertação.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE QUADROS	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Doença isquêmica coronariana no Brasil.....	1
1.2. Apresentação Clínica	2
1.2.1. Doença isquêmica coronariana	2
1.2.2. Infarto do miocárdio	3
1.2.3. Revascularização cardíaca.....	3
1.3. Fatores de risco	4
1.4. Tratamento medicamentoso.....	8
1.4.1. Agentes antiplaquetários	9
1.4.2. Betabloqueadores.....	11
1.4.3. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA)	12
1.4.4. Hipolipemiantes	14
1.4.5. Terapia completa e diretrizes	18
1.5. Prevenção da doença isquêmica coronariana	21
2. HIPÓTESE DO ESTUDO	24
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1. Objetivo Geral	26
4.2. Objetivos Específicos	26
5. MÉTODOS.....	27
5.1. Participantes	27
5.2. Coleta de dados	28
5.3. Variáveis de interesse	29
5.3.1. Doença isquêmica coronariana	29
5.3.2. Uso de medicamentos	30
5.3.3. Tempo desde a doença isquêmica coronariana	31
5.3.4. Variáveis sociodemográficas	31
5.3.5. Variáveis antropométricas e medida da pressão arterial.....	32

5.3.6.	Variáveis clínicas	33
5.3.7.	Variáveis sobre hábitos de vida	33
5.4.	Análise de dados.....	34
5.5.	Aspectos éticos	35
6.	RESULTADOS	36
7.	DISCUSSÃO.....	47
7.1.	Tratamento medicamentoso.....	47
7.1.1.	Uso de medicamentos para prevenção secundária.....	47
7.1.2.	Prevenção secundária e fatores socioeconômicos.....	49
7.1.3.	Prevenção secundária e plano de saúde privado	51
7.1.4.	Prevenção secundária e sexo	52
7.1.5.	Prevenção secundária e tempo desde o evento.....	54
7.1.6.	Outros fatores que podem influenciar a prevenção secundária....	56
7.2.	Fatores de risco	58
7.2.1.	Fatores sociodemográficos.....	58
7.2.2.	Fatores clínicos.....	59
7.2.3.	Hábitos de vida	60
7.3.	Limitações e pontos fortes do estudo.....	61
8.	CONCLUSÕES.....	63
8.1.	Conclusão Geral	63
8.2.	Conclusões Específicas	63
9.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	65
10.	ANEXOS	66
	ANEXO A. Processo de modelagem dos fatores sociodemográficos associados ao uso dos medicamentos por modelos de regressão logística.	66
	ANEXO B. Carta do Comitê de Ética em Pesquisa.	68
11.	BIBLIOGRAFIA.....	69

LISTA DE SIGLAS

4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>
AAS	Ácido acetilsalicílico
ANOVA	Análise de variância
AT1	Receptor de angiotensina I
BHAT	<i>β-Blocker Heart Attack Trial</i>
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
CARE	<i>Cholesterol and Recurrent Events</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença(s) isquêmica(s) coronariana(s)
DRC	Doença Renal Crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EUROPA study	<i>European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease</i>
GBD	Global Burden of Disease
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol)
HMG-CoA	3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IQD	Índice de qualidade da dieta
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)
LIPID	<i>Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study</i>
MAINTAIN	<i>Medications Applied and Sustained Over Time</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONTARGET	<i>Ongoing Telmisatan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PEGASUS-TIMI	<i>The Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PNM	Programa Nacional de Medicamentos
PREMIER	<i>Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery</i>
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RESME	Relação Estadual de Medicamentos Essenciais
RC	Razão de Chances
SPRINT	<i>Systolic Blood Pressure Intervention Trial</i>
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
SUS	Sistema Único de Saúde
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Associação entre as características sociodemográficas com a doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil..... 39

Tabela 2. Associação entre os hábitos de vida e as características clínicas com a doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil. 40

Tabela 3. Fatores sociodemográficos associados com sexo e renda dos participantes que autorrelataram doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil. 41

Tabela 4. Frequência de uso de medicamentos para prevenção secundária da doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil dos participantes que autorrelataram DIC (N=405)..... 42

Tabela 5. Associação entre características sociodemográficas e uso de medicamentos de primeira escolha para prevenção secundária entre os participantes com doença isquêmica coronariana..... 43

Tabela 6. Associação entre características sociodemográficas e uso de medicamentos de segunda escolha para prevenção secundária entre os participantes com doença isquêmica coronariana..... 44

Tabela 7. Fatores sociodemográficos associados ao uso dos medicamentos conforme recomendação das diretrizes sobre doença isquêmica coronariana.45

Tabela 8. Uso de medicamentos por classe e tempo desde o primeiro evento isquêmico relatado. 46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Recomendações das diretrizes brasileiras sobre o tratamento das doenças isquêmicas coronarianas. 20

Quadro 2. Recomendações das diretrizes internacionais (americana e europeia) sobre o tratamento das doenças isquêmicas coronarianas. 21

RESUMO

Birck MG. *Prevenção secundária da doença isquêmica coronariana na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução. A doença isquêmica coronariana (DIC) ainda é a principal causa de morte no mundo. A sua prevenção secundária é essencial, uma vez que reduz novos eventos cardiovasculares e mortalidade, e pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo sociodemográficos. **Objetivo.** Avaliar a prevenção secundária da doença isquêmica coronariana na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (2008-2010). **Métodos.** Os dados foram analisados pelos testes: Kolmogorov-Smirnov, qui-quadrado, análise de variância (ANOVA), Mann-Whitney e regressão logística, conforme necessário. **Resultados.** Dos 15.094 participantes, 2,7% reportaram diagnóstico prévio de DIC. Destes, 16,3% não utilizavam qualquer medicamento recomendado pelas diretrizes, 22,7% relataram utilizar a combinação de antiplaquetário, betabloqueador, antagonista do sistema renina-angiotensina e hipolipemiante, e 12,1% a combinação de antiplaquetário, betabloqueador e hipolipemiante. Os principais fatores associados ao uso de medicamento foram renda [Razão de Chances (RC) = 2,041; Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) 1,07 a 3,89] e sexo (RC = 0,517; IC95% 0,31 a 0,85). A frequência de uso dos medicamentos se manteve semelhante conforme o tempo desde o evento isquêmico coronariano, exceto para o uso de apenas um medicamento, que foi aumentando conforme o tempo. **Conclusão.** A prevenção secundária foi menor do que o recomendado pelas diretrizes, principalmente em mulheres e participantes com

menor renda, indicando uma necessidade de melhores políticas públicas que visam a prevenção secundária de DIC.

Palavras-chave: doença das coronárias; infarto do miocárdio; prevenção secundária; uso de medicamentos; fatores de risco; estudos longitudinais; Brasil; epidemiologia.

ABSTRACT

Birck MG. *Secondary prevention of coronary heart disease at baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction. Coronary heart disease (CHD) remains the main cause of mortality worldwide. Secondary prevention of CHD is necessary and avoids new cardiovascular events and mortality. Several factors, including sociodemographic characteristics, contribute positively or negatively to secondary prevention.

Objective. To evaluate secondary prevention of CHD in the baseline examination of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Methods.**

Kolmogorov-Smirnov test, chi-squared test, one-way analysis of variance (ANOVA), Mann-Whitney test and logistic regression models were performed, as necessary. **Results.** Of the 15,094 participants included, 2.7% reported previous diagnosis of CHD. Not using any drug was reported by 16.3% of participants with CHD and the use of recommended drugs were reported by 22.7% for the combination of four classes and 12.1% for the combination of antiplatelet medication, beta-blocker and lipid lowering.

The main characteristics associated with medication use was income [Odds Ratio (OR) = 2.041; 95% Confidence Interval (95%CI) 1.07 to 3.89] and sex (OR = 0.517; CI95% 0.31 to 0.85). Frequency of medication use was similar among time since CHD event, except for the use of just one drug that increased over time.

Conclusion. Use of secondary prevention for CHD was below the recommended guidelines, especially in women and participants with lower income, suggesting the need of

public health policies addressing secondary prevention of CHD, especially in these high-risk groups.

Key words: coronary disease; myocardial infarction; secondary prevention; drug use; risk factors; longitudinal studies; Brazil; epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

As doenças isquêmicas coronarianas (DIC) são a principal causa de morte no mundo. Segundo os dados do Global Burden of Disease (GBD) 2016, o número de óbitos devido a DIC aumentou 19,0% (16,2% a 22,1%) de 2006 a 2016, em razão do crescimento populacional no período, do aumento da expectativa de vida e de alguns fatores de risco, como obesidade e diabetes (GBD, 2017; Santos *et al.*, 2015). Porém, quando padronizado por idade, houve uma redução no número de óbitos de 11,6% (9,3 a 13,6%), provavelmente em decorrência de estratégias bem-sucedidas, melhorias no tratamento hospitalar e melhores opções para a prevenção (GBD, 2017; Lotufo, 2017).

Infelizmente, a incidência da DIC no Brasil não é fácil de ser avaliada como a mortalidade, visto que poucos estudos de base populacional foram conduzidos com esse objetivo. No entanto, em razão da melhora dos hábitos de vida (como cessação do tabagismo, alimentação saudável e atividade física no lazer), pressupõe-se que houve redução no número de novos casos de DIC. Porém, esse cenário poderá mudar no futuro devido a epidemia de obesidade e ao aumento de indivíduos com diabetes (Lotufo, 2017).

1.1. Doença isquêmica coronariana no Brasil

Nos anos 60, o Brasil enfrentou um grande marco epidemiológico, em que as doenças crônicas (principalmente as DIC) começaram a apresentar taxas de mortalidade maiores do que as doenças infecciosas e deficiências nutricionais (Ribeiro *et al.*, 2016). A urbanização, a melhora no saneamento básico, o sistema de imunização mais abrangente e o crescimento econômico que o país passou

no mesmo período contribuíram para essa transição epidemiológica. Além disso, a urbanização e a globalização provocaram mudanças nos hábitos de vida, como maior ingestão calórica e sedentarismo, o que também favoreceu o aumento das DIC (Ribeiro *et al.*, 2016).

Apesar do Brasil ter reduzido as taxas de mortalidade por DIC, ainda é alto o número de indivíduos acometidos por essa doença e de mortes prematuras (antes dos 70 anos). Em 2012, cerca de 47,5% dos casos de DIC evoluíram a óbito, e o acometimento foi maior nos homens em relação às mulheres (Lotufo, 2015).

Baixo nível socioeconômico está associado a maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares e a pior sobrevida (Santos *et al.*, 2015; Lotufo, 2017). No Brasil, país que apresenta importante desigualdade social, a redução da mortalidade tem sido mais significativa em indivíduos que moram em regiões mais ricas quando comparadas aqueles em regiões mais carentes (Lotufo *et al.*, 2013; Ribeiro *et al.*, 2016). Estudos apontam que os pacientes tratados pelo setor público do país (Sistema Único de Saúde – SUS) têm até 3 vezes mais chances de irem a óbito quando comparados aos pacientes que utilizam serviços privados (Lotufo *et al.*, 2013; Ribeiro *et al.*, 2016).

1.2. Apresentação Clínica

1.2.1. Doença isquêmica coronariana

A DIC, também chamada de doença arterial coronariana ou doença isquêmica cardíaca, é caracterizada pelo comprometimento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, de oxigênio para o músculo cardíaco. Placas

ateromatosas, por exemplo, podem ocasionar a obstrução das artérias coronarianas (artérias que irrigam o músculo cardíaco), levando à DIC (Marzilli *et al.*, 2012).

A isquemia pode levar ao infarto do miocárdio, sendo, em alguns casos, necessária revascularização miocárdica para retornar o aporte sanguíneo para o tecido muscular.

1.2.2. Infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio (IM) é caracterizado pela necrose de células do tecido muscular cardíaco (miócitos), causada por isquemia prolongada (Alpert & Thygesen, 2000).

A incidência e mortalidade por IM, especificamente, é difícil de ser mensurada, visto que o critério de confirmação do diagnóstico de infarto sofreu várias alterações ao longo dos anos. Apesar disso, pesquisas sugerem uma redução na gravidade e na mortalidade por IM, tanto em homens quanto em mulheres (Alpert & Thygesen, 2000; Mannsverk *et al.*, 2011).

1.2.3. Revascularização cardíaca

Em determinados casos, a revascularização cardíaca (ou miocárdica) pode ser necessária. O objetivo desse procedimento é o reestabelecimento do fluxo sanguíneo adequado ao músculo cardíaco, por meio das artérias coronarianas, melhorando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Dentre os métodos de revascularização, destacam-se as cirurgias (com ou sem circulação extracorpórea) e as intervenções percutâneas (com balão ou *stents*)

(Pego-Fernandes, Gaiotto & Guimarães-Fernandes, 2008). A escolha do procedimento a ser empregado depende sobretudo da avaliação individualizada, analisando os riscos pré, peri e pós-procedimento, reestenose, eventos adversos, custo-efetividade e opinião do paciente (Zago, Sousa & Sousa, 2002).

1.3. Fatores de risco

As doenças que acometem o sistema cardiovascular podem ser prevenidas por uma série de fatores, sendo o seu conhecimento e manejo essenciais para a queda da incidência e da mortalidade por essas doenças. Para as DIC, os principais fatores de risco conhecidos são hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e tabagismo. Outros fatores de risco associados à DIC são a atividade física, as características da dieta e a presença de obesidade (Niroumand *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2016). Estima-se que sem o controle adequado dos fatores de risco, o Brasil poderá no futuro enfrentar um novo pico de mortalidade por DIC nos próximos anos (Lotufo, 2000; Lotufo *et al.*, 2013).

A hipertensão arterial atua como fator de risco para DIC por diferentes mecanismos: indução da hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial, resistência à insulina, entre outros (Lembo *et al.*, 1998; Ribeiro *et al.*, 2016). Sugere-se que um aumento de 5 a 10 mmHg na pressão diastólica pode elevar o risco de DIC em 21 a 37% (Lembo *et al.*, 1998).

A dislipidemia é caracterizada pela alteração do perfil sérico com aumento do LDL-colesterol (LDL-c) e redução do HDL-colesterol (HDL-c). A concentração de triglicerídeos aumentada também tem sido relacionada com aumento do risco de DIC. A dislipidemia favorece a formação de placas ateromatosas, o que leva

ao surgimento e agravamento da DIC (Niroumand *et al.*, 2015; Peters *et al.*, 2016).

Com relação ao diabetes, existem mecanismos pró-aterogênicos da hiperglicemia que culminam em complicações macrovasculares (Gleissner *et al.*, 2007). Pacientes portadores de diabetes têm cerca de 2 a 4 vezes o risco de desenvolver DIC, além de piores prognósticos quando estes indivíduos são acometidos por IM ou submetidos a revascularização cardíaca (Abizaid & Siqueira, 2005; Bulugahapitiya *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2015).

Segundo estimativas de 2011 do VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), cerca de 6,3% da população brasileira acima de 18 anos já foi diagnosticada com diabetes. Visto que muitos indivíduos ainda não foram diagnosticados corretamente, a frequência de diabetes pode ser ainda maior. A prevalência de diabetes é maior em indivíduos com maior idade, estando presente em mais de 20% da população idosa (≥ 65 anos). Indivíduos acima do peso ideal e obesos também são mais acometidos por diabetes (Iser *et al.*, 2014).

A diabetes, a hipertensão arterial e a dislipidemia também estão relacionadas com a obesidade, condição que predispõe ao aparecimento de DIC (Lotufo, 2000). Estudos de coorte mostraram um aumento no risco de mortalidade por DIC pelo aumento do índice de massa corpórea (IMC) e, principalmente, pela obesidade central (abdominal), que predispõe a mortalidade e morbidade por DIC, independente do IMC (Alexander, 2001; Coutinho *et al.*, 2011).

O tabagismo desempenha papel importante na DIC, sendo que quanto maior o tempo de fumo, maior o risco de um evento isquêmico (Kannel, D'Agostino & Belanger, 1987; Huxley & Woodward, 2011). O tabaco age como risco cardiovascular por diversos mecanismos patogênicos. O uso de cigarro está associado a um perfil lipídico inadequado, com aumento de LDL-c e triglicérides e redução de HDL-c, além de formar partículas proaterogênicas. Também está associado ao aumento de inflamação e a mecanismos protrombóticos. Ainda, o tabaco ativa o sistema nervoso simpático, produzindo um aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial (Goldenberg *et al.*, 2003; Pipe, Papadakis & Reid, 2010).

A aterosclerose, processo inflamatório complexo acompanhado de deposição de LDL-c oxidado na parede arterial (íntima e média), pode causar estenose significativa nas coronárias, principalmente em indivíduos fumantes, resultando em condições como angina e infarto. A hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e tabagismo são fatores relevantes para o desenvolvimento da aterosclerose. É importante ressaltar que mesmo indivíduos saudáveis e sem sintomas podem apresentar aterosclerose subclínica e, conseqüentemente, desenvolver a DIC clínica (Pipe, Papadakis & Reid, 2010; Marzilli *et al.*, 2012; Lotufo, 2016).

Diversos estudos já demonstraram a importância da dieta como fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) em geral. Observou-se que uma dieta rica em gordura, sal, açúcar, carnes vermelhas e doces aumentou o risco de desenvolvimento de DIC, enquanto que, uma dieta mais saudável – rica em legumes, frutas, vegetais, sementes e peixe – reduziu esse risco (Fung *et al.*, 2001).

Estudos conduzidos para investigar a associação da atividade física e as DCV já mostraram que o sedentarismo aumenta o risco de DIC. A frequência, duração e intensidade do exercício físico como fator cardioprotetor ainda estão em discussão, mas sugere-se que exercícios mais intensos têm maior impacto na prevenção das DIC (Erllichman, Kerbey & James, 2002).

A mudança no estilo de vida, com hábitos mais saudáveis (alimentação e atividade física), atua diretamente nos fatores causais da DIC – hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo (Fung *et al.*, 2001; Cole *et al.*, 2011). No Brasil, estima-se que um a cada quatro brasileiros atinge as recomendações de atividade física recomendadas em consensos, sendo os homens os mais ativos nos momentos de lazer. As mulheres, por sua vez, consomem mais frutas e hortaliças que os homens, porém ambos consomem carne com bastante gordura, refrigerantes e sucos artificiais em proporções semelhantes (Malta *et al.*, 2015). A condição socioeconômica de uma região pode favorecer a presença ou não dos fatores de risco de diversas doenças. No Brasil, em geral, regiões com melhores índices socioeconômicos, como sul e sudeste do país, apresentam menor prevalência de inatividade física e ingestão insuficiente de frutas e vegetais, porém também possuem a maior prevalência de fumantes e maior consumo de refrigerantes. As regiões com valores menores de PIB *per capita* (produto interno bruto), que possuem taxas maiores de analfabetismo e desigualdade social, apresentam como principais fatores a inatividade física e baixa ingestão de alimentos saudáveis (Borges, 2016).

O consumo de álcool tem sido avaliado quanto ao seu efeito no sistema cardiovascular. Estudos sugerem que o consumo regular (não abusivo) de bebidas alcoólicas, em especial o vinho, pode ter efeito cardioprotetor,

provavelmente por aumentarem a concentração plasmática de HDL-c. Porém, seu uso abusivo já foi comprovado como fator de risco para a DIC, possivelmente por mecanismos trombóticos que levam a oclusão de pequenos vasos. Além disso, o consumo abusivo de álcool geralmente está acompanhado de outros fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, obesidade e perfil lipídico alterado (Roerecke & Rehm, 2014). O excesso no consumo de álcool era mais ligado ao sexo masculino, mas hoje também aparece de forma significativa nas mulheres brasileiras (Machado *et al.*, 2013).

A saúde mental também parece estar relacionada com um aumento no risco de DIC, porém os mecanismos ainda não são totalmente elucidados. A depressão se associa a doença cardiovascular, mas persistem dúvidas em relação a outros transtornos psiquiátricos. Estudos sugerem que a depressão pode influenciar o sistema imunológico e desregular o sistema nervoso autônomo, o que pode se relacionar ao desenvolvimento de DIC. Além disso, pode intensificar o aparecimento de outros fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes e tabagismo. Pacientes depressivos também mostram uma menor adesão ao tratamento, agravando os quadros cardiovasculares (Kooy *et al.*, 2007; Lotufo, 2016).

1.4. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso para DIC é amplamente estudado no mundo. Vários estudos mostraram a eficácia de diversos medicamentos na redução de novos eventos e mortalidade em pacientes que tiveram IM ou foram

submetidos à cirurgia cardíaca. Além disso, o tratamento proporciona uma melhor qualidade de vida para o paciente.

1.4.1. Agentes antiplaquetários

A hemostasia, interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados, é um processo complexo que envolve o endotélio vascular, plaquetas e fatores de coagulação. Esse processo pode resultar em formação de trombos arteriais ou venosos, que causam isquemia ou embolismo em diversos tecidos (Mega & Simon, 2015). Dessa forma, o tratamento com antiplaquetários (antitrombótico) é essencial para tratar ou prevenir trombose ou tromboembolismo em pacientes com DIC.

Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com DIC. Desde os anos 80, o *Antiplatelet Trialists' Collaboration* reúne informações de todos os estudos clínicos disponíveis sobre o uso de AAS na prevenção secundária de doenças cardiovasculares. O primeiro estudo publicado, de revisão, em 1988, reuniu 25 ensaios clínicos e mostrou que o uso de AAS reduziu a mortalidade por causa cardiovascular ($p < 0,001$) e o número de eventos de infarto não-fatal ($p < 0,001$) (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1988). O segundo estudo (1994), também de revisão, avaliou o uso prolongado de AAS mais detalhadamente. Foram incluídos 145 estudos, com 51.144 participantes alocados no grupo antiplaquetário e 45.172 no grupo controle. Em geral, houve redução do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (geral e cardiovascular), principalmente nos grupos de maior risco (incluindo pacientes com história prévia de infarto). Dentre os estudos, foram acompanhados, por cerca de dois anos, 20.000 pacientes com história prévia de infarto e observou-

se que os participantes alocados no grupo antiplaquetário tiveram redução do risco de um novo evento cardiovascular (36 prevenções/1000 casos; $p < 0,0001$), sendo a redução do risco para reinfarto de 18/1000 ($p < 0,0001$) e de morte por causa vascular de 13/1000 ($p < 0,005$). Para indivíduos com IM, o uso de antiplaquetários também se mostrou benéfico, reduzindo o risco de novo evento cardiovascular (38/1000; $p < 0,0001$), reinfarto (12/1000, $p < 0,000$) e óbito por doença cardiovascular (24/1000; $p < 0,0001$) (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Em 2002 foi publicada meta-análise atualizada com novos estudos. Este estudo mostrou que 10,7% dos participantes de alto risco cardiovascular alocados no grupo ativo tiveram algum evento cardiovascular grave, comparado a 13,2% do grupo controle ($p < 0,0001$) (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 2002).

Em 2009, o *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, realizou uma meta-análise colaborativa do uso de AAS para prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, na qual foram incluídos 16 estudos de prevenção secundária (17.000 participantes). No grupo tratado com AAS, comparado ao grupo controle, a redução do risco foi de 0,69 [Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) 0,60 a 0,80] para IM não fatal; 0,87 (IC95% 0,78 a 0,98) para mortalidade por doença coronariana; e 0,91 (IC95% 0,82 a 1,00) para mortalidade cardiovascular em geral (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009).

O AAS é o principal antiplaquetário utilizado na prática clínica em eventos coronarianos (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994; Gaglia & Clavjio, 2013). Em casos de impossibilidade da utilização do AAS, como hipersensibilidade ou presença de lesões na mucosa gástrica, outros antiagregantes plaquetários têm sido utilizados, por exemplo clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dipiramidol,

abciximabe e tirofibana (Fauler, 2009; Angiolillo, 2012; Gaglia & Clavjio, 2013; Mega & Simon, 2015).

O uso de antiplaquetários deve ser cauteloso e evitado quando o paciente for submetido a cirurgia de revascularização, devido ao risco de sangramento no procedimento (Mega & Simon, 2015).

1.4.2. *Betabloqueadores*

Os betabloqueadores são antagonistas competitivos dos receptores beta-adrenérgicos. São indicados em casos de DIC pois reduzem a carga do miocárdio e, conseqüentemente, reduzem a demanda de oxigênio pelo músculo (Bortolotto & Consolim-Colombo, 2009; Sun *et al.*, 2016).

Desde os anos de 1970, vários estudos clínicos têm sido conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de betabloqueadores em pacientes com DIC. Dentre eles encontra-se o *β -Blocker Heart Attack Trial* (BHAT), um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou o uso de propranolol em pacientes que tiveram pelo menos um infarto. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 30 e 69 anos, em 134 hospitais participantes. Os participantes do estudo foram randomicamente alocados no grupo placebo (N=1.921) ou no grupo propranolol (N=1.916). O estudo foi finalizado antes do planejado, pois já havia resultado claro da efetividade do betabloqueador. Após o período de seguimento de 25 meses, o grupo placebo apresentou frequência de óbitos maior que o grupo ativo (9,8% vs 7,2%; $p < 0,01$). A mortalidade por causa-específica foi menor no grupo

propranolol: mortalidade cardiovascular (6,6% vs 8,9%; $p < 0,01$) e morte súbita (3,3% vs 4,6%; $p < 0,05$) (Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982).

Segundo Gibbons e Miller (2017), baseado no *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), pacientes com DIC ou de alto risco cardiovascular se beneficiam principalmente com o uso de betabloqueadores quando comparados a outras terapias anti-hipertensivas no controle da pressão arterial, um dos principais fatores de risco para DIC (Gibbons & Miller, 2017).

O uso prolongado de betabloqueador após um IM é eficaz na redução da mortalidade e morbidade. Mas o seu uso por um curto período após o evento parece não ter tanto impacto quanto quando usado por longos períodos. Em um ano de tratamento com betabloqueador após um infarto, evita-se 1 óbito a cada 84 pacientes, enquanto em dois anos de tratamento, evita-se 1 óbito a cada 42 pacientes (Freemantle *et al.*, 1999).

Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização também são favorecidos pelo uso de betabloqueadores, visto que reduz a mortalidade desses indivíduos (Chan *et al.*, 2002; Sun *et al.*, 2016).

1.4.3. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA)

A angiotensina II, produzida através da catalisação da angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina (ECA), age principalmente como um potente vasoconstritor. Essa ação é observada quando a angiotensina II se liga aos seus receptores tipo I (AT1), localizados nos vasos sanguíneos, coração, rim, cérebro, glândulas adrenais e nervos. Isso pode levar a um aumento da retenção de sódio, supressão da secreção de renina, aumento da liberação de vasopressina, estimulação do sistema nervoso e da fibrose cardíaca, além de outros efeitos

importantes na musculatura cardíaca e vascular (Brown & Vaughan, 1998; Burnier, 2001). A ECA também age na metabolização de bradicinina, a qual tem ação vasodilatadora (Brown & Vaughan, 1998; Burnier, 2001). Dessa forma, fármacos que bloqueiam a produção ou a ligação da angiotensina II aos seus receptores são essenciais para reduzir a sua ação no coração e nos vasos sanguíneos, atuando, assim, como preventivos de novos eventos ou agravos em indivíduos infartados ou submetidos a cirurgia cardíaca.

Os fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) reduzem a concentração de angiotensina II e bradicinina, já que inibem a conversão da angiotensina I em angiotensina II e induzem a degradação de bradicinina. Com isso, atuam regulando a vasoconstrição e vasodilatação (Brown & Vaughan, 1998). O uso de IECA em pacientes com disfunção ventricular esquerda (com ou sem insuficiência cardíaca) que sofreram um IM é bem aceito. Mas ainda existe muita discussão sobre o seu uso rotineiro em pacientes que não possuem disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca. Um estudo realizado pelos investigadores do *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* mostrou que o ramipril foi benéfico a diferentes tipos de pacientes, independente de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca. Esse IECA reduziu as taxas de mortalidade, IM e revascularização cardíaca em pacientes com alto risco cardiovascular (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, 2000). No *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease* (EUROPA study), um estudo clínico multicêntrico randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia do IECA perindopril na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com doença coronariana sem insuficiência cardíaca, mostrou resultados semelhantes. O grupo que

utilizou o IECA obteve resultados melhores do que o grupo placebo, sendo necessário tratar cerca de 50 pacientes por um período de 4 anos para prevenir um evento cardiovascular importante (EUROPA Investigators, 2003). Em uma revisão sistemática, que reuniu evidências de média a alta qualidade, mostrou-se que o uso de IECA em pacientes com DIC e função ventricular preservada reduziu o risco relativo para mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e IM (Baker *et al.*, 2009).

Quando o IECA é contraindicado, os bloqueadores (ou antagonistas) dos receptores de angiotensina II (BRA) podem ser prescritos. Eles atuam inibindo a ligação da angiotensina II nos receptores AT1, o que suprime os efeitos da angiotensina, bloqueando a vasoconstrição e outras ações (Burnier, 2001). Estudos avaliando a eficácia e segurança do BRA em pacientes com DIC com ou sem disfunção ventricular esquerda ainda são escassos e controversos na literatura, sendo necessário novas investigações sobre o seu uso (Baker *et al.*, 2009; Khan *et al.*, 2001; Hoang *et al.*, 2016).

O tratamento com IECA ou BRA também é indicado para indivíduos hipertensos, que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DIC ou como seu agravante. Dessa forma, a utilização dessa classe também é essencial para indivíduos com hipertensão arterial, com ou sem histórico de DIC (Malachias *et al.*, 2013).

1.4.4. Hipolipemiantes

O LDL-c sérico elevado é um fator fisiopatológico para aterosclerose, ou seja, favorece a formação de placas ateromatosas, o que potencializa o

surgimento ou agravamento das DIC. Essas placas podem se romper e induzir a ativação plaquetária, causando trombose e isquemia. Dessa forma, o controle do perfil lipídico é essencial no tratamento das DIC.

A principal classe de hipolipemiante empregada na prática clínica é a estatina, que inibe competitivamente a HMG-CoA redutase. Como consequência, suprime a síntese de colesterol, reduzindo seus níveis plasmáticos. Com isso, também reduz a expressão de receptores de LDL e os níveis de LDL-c. Além disso, as estatinas têm ação anti-inflamatória e antitrombótica, o que melhora a função endotelial (Lutgens & Daemen, 2004).

Três principais estudos clínicos avaliaram o uso de estatina na prevenção secundária de DIC: *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study* (LIPID), *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) e *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S). O LIPID e o CARE foram conduzidos com pravastatina, com a vantagem de terem incluído participantes com níveis de colesterol normal, enquanto o 4S avaliou o uso de sinvastatina, mas apenas em pacientes de alto risco (níveis elevados de colesterol). Os estudos mostraram que o uso de estatinas é eficaz na redução de novos eventos coronarianos e mortalidade, tanto em pacientes com níveis de colesterol alterado, quanto aqueles com níveis normais (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Cholesterol and Recurrent Events Trial Group, 1996; Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Group, 1998).

O 4S foi um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo que incluiu 4.444 pacientes com DIC (angina ou infarto prévio) de 94 centros na Escandinávia, de ambos os sexos, com idade entre 35 e 70 anos, colesterol total entre 5,5 e 8,0 mmol/L e triglicerídeos sérico até 2,5 mmol/L. O estudo foi

finalizado com cerca de 5,4 anos de seguimento (4,9 a 6,3 anos). No grupo sinvastatina foram alocados 2.221 participantes e, ao final de 1 ano de seguimento, 77% destes participantes atingiram a meta de colesterol total ($\leq 5,2$ mmol/L). Durante o seguimento, 256 (12%) participantes do grupo placebo e 182 (8%) do grupo sinvastatina foram a óbito, sendo o risco relativo de 0,70 para sinvastatina (IC95% 0,58 a 0,85) e a probabilidade de sobrevivência em 6 anos de 87,7% no grupo placebo e 91,3% no grupo sinvastatina. O risco relativo de evento coronariano no grupo sinvastatina foi de 0,66 (IC95% 0,59 a 0,75) e a probabilidade de não apresentar um destes eventos foi de 70,5% para o grupo placebo e 79,6% para o grupo sinvastatina. Em relação a segurança da sinvastatina, a frequência de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos, sendo que 6% dos participantes de cada grupo descontinuaram seu tratamento respectivo (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994).

O CARE incluiu 4.159 pacientes que tiveram infarto nos últimos 3 a 20 meses, com idade entre 21 e 75 anos, de 80 centros no Canadá e Estados Unidos, que foram randomizados para receber placebo (2.078 participantes) ou pravastatina (2.081 participantes). O estudo durou, em média, 5 anos de seguimento. O nível de LDL-c no grupo tratado com pravastatina reduziu 32% durante o tempo de seguimento [de 3,6 mmol/L (ou 139 mg/dL) para 2,5 mmol/L]. Em comparação ao grupo placebo, o grupo pravastatina mostrou, ao final dos 5 anos, nível de LDL-c 28% menor, colesterol total 20% menor, HDL-c 5% maior e triglicérides 14% menor ($p < 0,0001$ para todas as comparações). Os participantes do grupo pravastatina, comparados ao grupo placebo, apresentaram 23% de redução do risco de IM não-fatal ($p = 0,02$) e taxa de cirurgia cardíaca 27% menor

($p < 0,001$). Não foi encontrada redução significativa na taxa de mortalidade geral (Cholesterol and Recurrent Events Trial Group, 1996).

O LIPID incluiu 9.014 participantes com diagnóstico prévio de IM ou angina instável da Austrália e Nova Zelândia, com idade entre 31 e 75 anos e nível de colesterol total entre 4 e 7 mmol/L (155 a 271 mg/dL). Os participantes foram alocados randomicamente entre os grupos placebo (N=4.502) e pravastatina (N=4.512) e seguidos por cerca de 6 anos. O desfecho principal do estudo foi mortalidade, em que o grupo pravastatina apresentou taxa de mortalidade geral 22% menor que no grupo placebo ($p < 0,001$) e mortalidade por DCV 25% menor ($p < 0,001$) (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Group, 1998).

Os colaboradores do *Cholesterol Treatment Trialists* reuniram 14 estudos clínicos (90.056 participantes) em um estudo de meta-análise sobre eficácia e segurança de estatina. Em resumo, o grupo tratado com estatina apresentou risco relativo após um ano de seguimento de: 0,81 (IC95% 0,76 a 0,85) para óbitos por DIC; 0,88 (IC95% 0,84 a 0,91) para mortalidade geral; 0,74 (IC95% 0,70 a 0,79) para IM não-fatal; 0,77 (IC95% 0,74 a 0,87) para evento coronariano maior; e 0,76 (IC95% 0,73 a 0,80) para revascularização cardíaca (Trialists CT, 2010).

Quando da impossibilidade do uso de estatinas, os fibratos são os fármacos mais indicados na redução dos níveis de lipídeos. A eficácia dos fibratos ocorre principalmente na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, e é menos expressiva na redução de LDL-c e no aumento de HDL-c (Staels *et al.*, 1998). Estudos clínicos já demonstraram a associação do uso de

fibratos e a redução da mortalidade por DIC, mas as estatinas continuam apresentando resultados mais significativos (Aboutcih *et al.*, 2009).

Ambos os tratamentos são seguros, porém, as estatinas tendem a apresentar menos eventos adversos quando comparados aos fibratos (Enger *et al.*, 2010).

1.4.5. Terapia completa e diretrizes

Apesar dos vários estudos terem sido conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de cada fármaco na DIC, poucos estudos avaliaram o uso da terapia combinada. Mas, um estudo de coorte observacional mostrou que o uso incompleto da terapia recomendada para DIC está associado a maior risco de evento cardiovascular grave (síndrome coronariana, ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral isquêmico) ou óbito por todas as causas. O estudo foi realizado com o banco de dados da França *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* e envolveu pacientes com pelo menos 20 anos no período de 2006 a 2011, seguidos até 2013. Comparado com o uso da combinação completa (antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + hipolipemiante), pacientes que utilizavam três, duas ou apenas uma classe de medicamento apresentaram maior risco de evento cardiovascular grave e óbito: 1,54 (IC95% 1,07 a 1,47); 1,54 (IC95% 1,22 a 1,94); e 1,76 (IC95% 1,25 a 2,48), respectivamente (Bezin *et al.*, 2017).

Com a alta frequência e mortalidade da DIC e com base em estudos como estes já citados, diretrizes terapêuticas (também chamadas de guias ou consensos) para o manejo desses indivíduos têm sido elaboradas e revisadas

constantemente. Dentre as principais recomendações das diretrizes (Piegas *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2007), o AAS, betabloqueador e estatina devem ser prescritos por tempo indeterminado a todos os pacientes, exceto quando contraindicados. O uso rotineiro de IECA em todos os pacientes com DIC, porém, ainda é muito discutido, conforme mencionado anteriormente, mas estudos sugerem que mesmo pacientes sem disfunção ventricular se beneficiam do tratamento com IECA (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, 2000; EUROPA Investigators, 2003; Baker *et al.*, 2009). Quando o AAS, IECA ou estatina são contraindicados, utiliza-se como alternativa outros antiplaquetários, BRA e fibratos, respectivamente (terapia de segunda escolha). Mais detalhes sobre as recomendações das diretrizes estão relatados nos quadros a seguir (Quadros 1 e 2).

Quadro 1. Recomendações das diretrizes brasileiras sobre o tratamento das doenças isquêmicas coronarianas.

III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio
<p><u>Antiplaquetário:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ AAS;✓ Se contraindicado, ticlopidina ou clopidogrel. <p><u>Anticoagulantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ Não tem estudos que comprovem a eficácia e segurança, por isso não são indicados. <p><u>Bloqueadores beta-adrenérgicos (betabloqueadores):</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ Utilizados indefinidamente, exceto em contraindicações. <p><u>Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ IECA: uso rotineiro e indeterminado nos pacientes de maior risco (IM com disfunção do ventrículo esquerdo ou localização da parede anterior) e nos diabéticos. Ressalvas contraindicações, pode ser utilizada em todos os pacientes, reavaliando-se periodicamente a relação custo-benefício;✓ BRA: alternativa ao IECA, quando este é contraindicado. <p><u>Hipolipemiantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ Estatinas se LDL-c > 100 mg/dL;✓ Fibratos na hipertrigliceridemia e HDL-c reduzido.
Diretrizes da Cirurgia de Revascularização Miocárdica
<p><u>Antiplaquetários:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ AAS, iniciado nas primeiras 24h de pós-operatório e mantido indefinidamente;✓ Se contraindicado, ticlopidina. <p><u>Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ IECA: Todos os pacientes com doença arterial coronariana, diabéticos ou não, e/ou apresentem disfunção diastólica ventricular. <p><u>Bloqueadores do canal de cálcio:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ Por período de seis meses após implante da artéria radial. <p><u>Hipolipemiante:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ Estatina em pacientes dislipidêmicos.

Piegas *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2004.

Quadro 2. Recomendações das diretrizes internacionais (americana e europeia) sobre o tratamento das doenças isquêmicas coronarianas.

AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update

Antiplaquetário:

- ✓ AAS, para todos os pacientes, mantido indefinidamente, exceto quando contraindicado.

Betabloqueador:

- ✓ Utilizado em todos os pacientes por tempo indefinido.

Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina:

- ✓ IECA: iniciado e mantido indefinidamente em todos os pacientes com disfunção ventricular e naqueles com hipertensão arterial, diabetes ou doença renal crônica. Deve ser considerado a todos os pacientes;
- ✓ BRA: alternativa ao IECA, quando este é contraindicado.

Hipolipemiante:

- ✓ Utilizado conforme perfil lipídico do paciente. Utiliza-se fibrato quando é necessário a prevenção de pancreatite.

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Antiplaquetário:

- ✓ AAS, indicado a todos os pacientes, por tempo indeterminado.
- ✓ Clopidogrel, se AAS é contraindicado

Betabloqueador:

- ✓ Indicado a todos os pacientes.

Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina:

- ✓ IECA: indicado aos pacientes com disfunção ventricular esquerda;
- ✓ BRA: se IECA é contraindicado.

Hipolipemiante:

- ✓ Estatina: indicado a todos os pacientes.

Graham *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2006.

1.5. Prevenção da doença isquêmica coronariana

A prevenção pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária. A prevenção primária da DIC é um conjunto de ações que visa evitar o seu aparecimento, ou seja, reduzir a incidência, o que envolve principalmente os

fatores de risco. A prevenção secundária, no entanto, compreende tanto o controle dos fatores de risco quanto o uso de medicamentos para tratamento da doença, sendo efetiva na redução de novos eventos, morbidade e mortalidade, além de melhorar a qualidade de vida de um indivíduo com DIC (Ergatoudes *et al.*, 2016).

No Brasil, várias campanhas e ações do governo foram implementadas e continuam a ser estudadas para estimular a prevenção primária e secundária das DIC. O tabagismo, por exemplo, reduziu consideravelmente nas últimas décadas, possivelmente devido ao aumento de impostos sobre o cigarro, proibição do seu uso em determinados locais, implementação de avisos nas embalagens e proibição de propagandas sobre o tabaco (Lotufo, 2015; Ribeiro *et al.*, 2016).

Apesar de medidas para prevenção da obesidade, esta continua a crescer no Brasil, tornando-a um dos principais desafios atuais da saúde pública. Além disso, com o aumento da obesidade e a maior expectativa de vida, a prevalência de diabetes mellitus também tem aumentado (Lotufo, 2017).

Muitos recursos têm sido investidos no desenvolvimento de novas terapias para a DIC, mas a falta de utilização de medicamentos já existentes no mercado ainda precisa ser melhor administrada. A baixa adesão a terapia tem contribuído com milhares de óbitos e gastos desnecessários na saúde pública e privada (Kolandaivelu *et al.*, 2014). A não-adesão ainda é uma questão complexa, que precisa ser melhor caracterizada, mas sabe-se que está envolvida com aumento de mortalidade e desfechos mais graves.

Estudos apontam que há uma redução no uso de medicamentos após alta-hospitalar e que diversos fatores, como o tipo de tratamento, o próprio paciente e os profissionais de saúde, estão envolvidos no complexo sistema de adesão a terapia (Kolandaivelu *et al.*, 2014). Fatores socioeconômicos também influenciam o uso de medicamentos, sendo que milhares de indivíduos não conseguem comprar seus medicamentos, principalmente em países em desenvolvimento. Diferenças em sexo, cultura, educação e idade também podem influenciar tanto a prescrição dos medicamentos pelos profissionais de saúde quanto a sua utilização pelo paciente. Essas questões devem ser consideradas no desenvolvimento de ações para aumentar a adesão terapêutica (Kolandaivelu *et al.*, 2014; Reuter *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2017).

A identificação dos principais fatores que influenciam na prevalência e agravo das DIC permite que programas de prevenção sejam delineados e conduzidos, levando a melhores resultados.

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

Os fatores sociodemográficos exercem influência importante na prevenção secundária da doença isquêmica coronariana.

3. JUSTIFICATIVA

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo multicêntrico que possibilita avaliar a influência de diversos fatores, incluindo os sociodemográficos, na prevenção secundária da DIC. A identificação dos principais grupos de risco, assim como o conhecimento das características sociodemográficas que mais influenciam o uso de medicamentos para prevenção secundária da doença isquêmica coronariana, é essencial para direcionar as políticas públicas para controle e prevenção da DIC no país.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Avaliar a frequência do uso da prevenção secundária da doença isquêmica coronariana na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (2008-2010).

4.2. Objetivos Específicos

- Avaliar as características sociodemográficas associadas com o uso dos medicamentos recomendados pelas diretrizes nos participantes que autorrelataram doença isquêmica coronariana na linha de base do estudo;
- Avaliar as características sociodemográficas e clínicas associadas a doença isquêmica coronariana na linha de base do estudo.

5. MÉTODOS

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, que objetiva investigar associações entre as doenças crônicas, principalmente as cardiovasculares e diabetes – e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e sociais (Brasil, 2009; Schmidt *et al.*, 2015).

Os centros de investigação do estudo estão distribuídos em seis estados do Brasil em instituições de ensino e pesquisa: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade de São Paulo (USP) (Brasil, 2009; Schmidt *et al.*, 2015).

5.1. Participantes

O ELSA-Brasil é composto por 15.105 homens e mulheres, funcionários públicos ativos ou aposentados das seis instituições participantes, com idade entre 35 e 74 anos. No momento da seleção dos participantes, foram considerados como critérios de exclusão: os funcionários que tinham intenção de sair da instituição em futuro próximo, grávidas ou mulheres que deram à luz há menos de quatro meses, funcionários ativos ou aposentados que residiam fora da região metropolitana correspondente ao centro de investigação, e também aqueles que apresentavam alterações cognitivas ou de comunicação que dificultassem a realização do protocolo do estudo (Aquino *et al.*, 2013; Chor *et al.*, 2013; Schmidt *et al.*, 2015).

A partir das estimativas de incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 e de IM da população brasileira, calculou-se uma amostra de 6.400 participantes. A fim de contemplar as diferenças de sexo e possíveis perdas durante o estudo, ampliou-se o tamanho da amostra para 15.000 participantes. Foi estabelecido um recrutamento proporcional entre os sexos, assim como proporções pré-definidas segundo faixa etária (15% entre 35 e 44 anos; 30% de 45-54; 40% de 55-64; e 15% de 65-74) e categoria ocupacional (35% de nível de apoio; 35% de nível técnico; e 30% de docentes ou equivalentes) (Chor *et al.*, 2013; Schmidt *et al.*, 2015).

O presente estudo consistiu em uma análise transversal da linha de base do ELSA-Brasil, em que foram considerados todos os participantes, sendo a única exclusão a ausência de informação sobre DIC (11 participantes), totalizando um N de 15.094.

5.2. Coleta de dados

A coleta de dados da linha de base ocorreu entre 2008 e 2010 e foi realizada em duas fases: (1) obtenção do consentimento dos participantes, bem como entrevista inicial no local de trabalho, relacionada ao histórico pessoal e familiar de doenças; e (2) entrevistas adicionais, com questionamentos mais específicos sobre problemas de saúde, e de exames no centro de pesquisa do estudo. O questionário, aplicado por equipe treinada e certificada, obteve informações sobre características sociodemográficas, história médica, ocupacional, familiar e reprodutiva, utilização de medicamentos nas últimas duas semanas, além de hábitos alimentares e outros (Aquino *et al.*, 2012; Chor *et al.*, 2013). Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados por equipe treinada

e conforme protocolos padronizados (Mill *et al.*, 2013; Aquino *et al.*, 2013; Pereira *et al.*, 2013).

O sangue foi coletado em dois momentos: após 12 horas de jejum e 2 horas após sobrecarga de glicose. A glicemia foi quantificada pelo método da hexoquinase e a hemoglobina glicada, por cromatografia líquida de alta pressão (Aquino *et al.*, 2012; Fedeli *et al.*, 2013). A quantificação sanguínea de triglicerídeos foi realizada pelo método de glicerol-fosfato peroxidase segundo Trinder (enzimático colorimétrico). O HDL-c foi determinado pelo método colorimétrico homogêneo sem precipitação. O LDL-c, por sua vez, foi determinado pelo método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação, se o triglicerídeo determinado fosse > 400 mg/dL. Caso contrário, o LDL-c foi calculado a partir da equação de Friedewald, em que $LDL = (\text{colesterol total (mg/dL)} - \text{HDL (mg/dL)} - \text{triglicerídeo (mg/dL)})/5$.

5.3. Variáveis de interesse

5.3.1. Doença isquêmica coronariana

A presença de DIC foi relatada durante entrevista na linha de base e identificada pelas questões: “Alguma vez um médico lhe informou que o(a) senhor(a) teve infarto do miocárdio (ataque do coração)?” ou “O(A) senhor(a) foi submetido à cirurgia de ponte de safena ou de artéria mamária ou angioplastia ou implantação de stent no coração?”.

5.3.2. *Uso de medicamentos*

Em relação aos medicamentos, os participantes relataram, durante entrevista, quais medicamentos (prescritos ou não) fizeram uso nas últimas duas semanas. Todos foram orientados a trazer no dia da entrevista todos os medicamentos e prescrições utilizados neste período (Chor *et al.*, 2013). Os medicamentos foram classificados da seguinte forma:

- Ácido acetilsalicílico;
- Outros antiplaquetários: clopidogrel, ticlopidina, triflusal ou cilostazol;
- Betabloqueadores: pindolol, propranolol, timolol, sotatol, nadolol, metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, nebivolol ou carvedilol;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril erbutamina, ramipril, cloridrato de benazepril, trandolapril ou delapril;
- Bloqueadores dos receptores de angiotensina: losartana, valsartana, irbesartana, candesartana, telmisartana ou olmesartana;
- Estatinas: sinvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina;
- Fibratos: bezafibrato, genfibrato, fenofibrato ou ciprofibrato.

Outros medicamentos das mesmas classes não foram incluídos pois não foram relatados pelos participantes, sendo eles: ditazol, cloricromeno, picotamida, dipiridamol, carbasalato cálcico, epoprostenol, indobufeno, iloprosta, abciximabe, eptifibatida, tirofibana, beraprosta, treprostínila, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, vorapax e selexipag para outros antiplaquetários; alprenolol, oxprenolol, mepindolol, carteolol, tertalol, bopindolol, bupranolol,

cloranolol, practolol, acebutolol, bevantolol, celiprolol, esmolol, epanolol, talinolol e labetalol para betabloqueadores; quinapril, cilazapril, fosinopril sódico, cloridrato de espirapril, moexipril, temocapril, zofenopril e imidapril para IECA; eprosartana, tasosartana, azilsartana medoxomila e fimasartana para BRA; cerivastatina e pitavastina para estatinas; e clofibrato, sinfibrato, ronifibrato, etofibrato e clofibrida para fibratos.

5.3.3. Tempo desde a doença isquêmica coronariana

O tempo desde a DIC foi calculado a partir da data informada do diagnóstico de infarto ou cirurgia (“Com que idade um médico lhe informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve infarto do miocárdio (ataque do coração)?” e “Com que idade o(a) senhor(a) foi submetido à cirurgia de ponte de safena ou de artéria mamária ou angioplastia ou implantação de stent no coração) em relação à data da entrevista (questionário). Nos casos em que o participante relatou tanto infarto quanto cirurgia, foi considerado a data mais antiga.

5.3.4. Variáveis sociodemográficas

A idade foi reportada em anos e em faixas, calculada a partir da data de nascimento e da data da entrevista. A raça foi avaliada pela questão “Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça” e categorizada de acordo com o Censo Brasileiro de 2010. A renda média mensal familiar foi calculada com os valores totais da renda mensal de cada morador, dividido pelo número de moradores da residência (Aquino *et al.*, 2012; Chor *et al.*, 2013). A educação, plano de saúde

privado e histórico familiar foram autorreferidos pelos participantes, sendo o último constituído por diagnóstico de IM, DIC, cirurgia de revascularização ou morte súbita de familiares de primeiro grau até 60 anos.

5.3.5. *Variáveis antropométricas e medida da pressão arterial*

As medidas antropométricas foram obtidas utilizando protocolos padronizados (Lohman *et al.*, 1988). O IMC foi calculado pela divisão do peso do participante (kg) pelo quadrado da altura (m²) (Mill *et al.*, 2013). O peso corporal foi aferido com o sujeito descalço, com uniforme padrão sobre as roupas íntimas e em jejum, utilizando-se balança eletrônica. A altura foi medida no período inspiratório do ciclo respiratório, com o indivíduo em posição supina, descalço, encostando cabeça, nádegas e calcanhares na parede com olhar fixo na linha do horizonte, em estadiômetro de parede fixado à parede lisa e sem rodapé. Já a circunferência da cintura foi medida por fita métrica inelástica graduada em milímetros, considerando-se como referência da cintura o ponto médio entre a borda do último arco costal e a crista ilíaca (Lohman *et al.*, 1988; Benseñor *et al.*, 2013).

A pressão arterial de repouso foi aferida três vezes, na posição sentada após 5 minutos de repouso, com aparelho oscilométrico validado. Foi considerada a média da segunda e terceira aferição (Benseñor *et al.*, 2013; Mill *et al.*, 2013).

5.3.6. Variáveis clínicas

Definiu-se hipertensão arterial como autorrelato de uso de medicamento anti-hipertensivo, e/ou pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg. Para a dislipidemia, uso de medicamentos hipolipemiantes ou LDL-c ≥ 130 mg/dL.

Diabetes foi definido como diagnóstico médico prévio, uso de medicamentos para tratamento de diabetes, glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), glicemia após 2h de sobrecarga ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L), e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ($\geq 47,5$ mmol/mol).

Doença renal crônica (DRC) consistiu na taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m², estimada pela equação CKD-EPI (Levey *et al.*, 2009). Depressão foi avaliada através do questionário *Clinical Interview Schedule-Revised*, o qual tem por finalidade o diagnóstico de condições atuais e comuns não-psicóticas (Lewis *et al.*, 1992; Nunes *et al.*, 2012).

5.3.7. Variáveis sobre hábitos de vida

O uso de cigarro e álcool foi referido pelo participante durante a etapa de entrevista e classificados como nunca, no passado e uso atual.

Para avaliação da dieta, foi utilizado o Questionário de Frequência Alimentar durante a etapa de entrevista. Este questionário incluiu 114 itens, composto por três seções: alimentos e preparações, tamanho das porções e frequência do consumo (Molina *et al.*, 2013). A qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD). O IQD foi construído segundo

recomendações nutricionais, com 12 componentes: frutas (frutas e sucos naturais); frutas integrais (não inclui sucos naturais); vegetais totais; vegetais verdes escuros e alaranjados e leguminosas; grãos totais (cereais, raízes e tubérculos); grãos integrais; leite e derivados; carnes, ovos e leguminosas; óleos; gordura saturada; sódio; e calorias de gorduras sólidas, bebidas alcoólicas e adicionadas de açúcar (Previdelli *et al.*, 2011).

A atividade física no lazer e durante o deslocamento foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*), versão longa, que consiste em questões sobre intensidade, frequência e duração da atividade física (Craig *et al.*, 2003; Matsudo *et al.*, 2001). A atividade física foi classificada conforme as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) em: fisicamente ativo (≥ 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou ≥ 75 minutos/semana de atividade vigorosa), insuficientemente ativo (< 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou < 75 minutos/semana de atividade vigorosa) e inativo (não atendia as recomendações da OMS).

5.4. Análise de dados

As variáveis contínuas tiveram sua distribuição avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (*Goodness-of-fit*). As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como médias [desvio-padrão] e comparadas pela análise de variância (one-way ANOVA). As variáveis com distribuição não paramétrica foram expressas como mediana [intervalo interquartil] e comparadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis categóricas, por sua vez, foram

expressas em número absoluto e proporções e comparadas pelo teste de qui-quadrado.

A associação entre os fatores sociodemográficos e o uso de medicamentos conforme recomendação das diretrizes (uso de antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + hipolipemiante; ou antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante) foi analisada por regressão logística. Os resultados foram expressos em odds ratio (OR) e IC95% dos modelos sem ajuste (análise univariada) e o modelo ajustado por renda, sexo, raça, idade e plano de saúde. O processo de modelagem foi descrito no Anexo A.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software Statistical Package for Social Sciences, versão 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) e foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

5.5. Aspectos éticos

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada instituição participante. Todos os participantes deram seu consentimento e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Aquino *et al.*, 2013). O presente estudo foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexo B).

6. RESULTADOS

O diagnóstico prévio de DIC na linha de base do ELSA-Brasil foi reportado por 405 participantes (2,7%), sendo que 144 (1,0%) referiram apenas diagnóstico de infarto, 136 (0,9%) apenas submetidos a cirurgia cardíaca e 125 (0,8%) referiram ambos.

A frequência de DIC foi maior em participantes com 55 anos ou mais e em homens. Também foi maior nos participantes com menor educação e renda. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre DIC e raça ou plano de saúde privado (Tabela 1). Os participantes com DIC apresentaram não só maior média de IMC e circunferência de cintura, mas também maior frequência de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, DRC, depressão e histórico familiar de DIC ou morte súbita. Também possuíam concentração sérica de HDL-c e LDL-c menor que participantes sem DIC. Além disso, apresentaram menor frequência de atuais fumantes e consumidores de bebidas alcoólicas. A qualidade de dieta foi levemente melhor nos indivíduos com DIC, porém estes mostraram-se menos ativos durante o lazer. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para atividade física durante o transporte (Tabela 2).

O sexo e a renda dos participantes que autorreferiram DIC foram associados com outras características sociodemográficas, conforme descrito na Tabela 3. As mulheres tiveram menor educação e menor renda do que os homens nesta análise ($p < 0,0001$ para ambos). Participantes que referiram renda maior também reportaram maior educação ($p < 0,0001$) e maior frequência de

plano de saúde privado ($p < 0,0001$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre plano de saúde privado e sexo.

Dos participantes com DIC, 66 (16,3%) reportaram não utilizar qualquer medicamento analisado neste estudo e 60 (14,8%) disseram utilizar somente uma classe. Quando analisados independentemente de outras classes de medicamentos, o uso de AAS, betabloqueador, IECA e estatina foram os mais reportados. O uso concomitante de dois fármacos de mesma ação terapêutica foi referido principalmente para os antiplaquetários (40; 9,9%), seguido de medicamentos hipolipemiantes (3; 0,7%) e aqueles que agem no sistema renina-angiotensina (2; 0,5%). O uso combinado de antiplaquetários, betabloqueador e hipolipemiantes foi reportado por 49 (12,1%) participantes com DIC, sendo que o uso específico de AAS, betabloqueador e estatina foi dito por 39 participantes. Já o uso das quatro classes foi relatado por 92 participantes (22,7%), dos quais 46 reportaram o uso específico de AAS, betabloqueador, IECA e estatina (Tabela 4).

As Tabelas 5 e 6 mostram as associações entre as características sociodemográficas e o uso dos medicamentos dos participantes com DIC (medicamentos de primeira e segunda escolha, respectivamente). Participantes com maior idade apresentaram maior frequência de utilização de AAS, outros antiplaquetários, BRA e estatinas quando comparados com participantes mais novos, mas nenhuma diferença estatística foi encontrada para o uso de betabloqueadores e IECA. Com exceção do BRA, o uso de medicamento foi maior em homens do que em mulheres. A frequência do uso de AAS, outros medicamentos antiplaquetários e estatinas foi maior entre brancos, com maior nível educacional e maior renda familiar mensal. O uso de betabloqueador,

também foi mais frequente em participantes com maior renda, mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para raça e educação. O plano de saúde privado foi diretamente associado com o uso de AAS, outros antiplaquetários, BRA e estatinas. Não foram encontradas associações entre características sociodemográficas analisadas e uso de fibratos.

A associação das características sociodemográficas com as combinações recomendadas pelas diretrizes [combinação de três fármacos (antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante) ou de quatro (antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + hipolipemiante)] foi descrita na Tabela 7. Os fatores associados ao uso dos medicamentos recomendados foram renda e sexo, independentemente das covariáveis (renda, sexo, raça, idade e plano de saúde): a renda foi associada positivamente ao uso dos medicamentos (OR ajustado = 2,041; IC95% 1,070 a 3,893) e ser mulher, negativamente (OR ajustado = 0,517; IC95% 0,314 a 0,851).

A proporção do uso dos medicamentos por tempo desde a DIC foi apresentada na Tabela 8. A frequência de participantes com DIC que relataram não utilizar nenhum medicamento foi semelhante entre os diferentes tempos desde a DIC (17,5% dos participantes que relataram o evento a menos de 4 anos da linha de base e 17,4% com evento a mais de 15 anos). O mesmo ocorreu para o uso das combinações recomendadas: o uso dos quatro medicamentos combinados foi referido por 24,6% dos participantes que tiveram DIC a menos de 4 anos e 21,7% daqueles que tiveram a mais de 15 anos; e o uso dos três medicamentos (antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante) foi reportado por 11,7% daqueles com menos de 4 anos e 10,9% daqueles com mais de 15 anos do evento. Porém, a utilização de apenas um medicamento foi aumentando

gradativamente: 11,8% para 4 anos ou menos, 15,9% entre 5 e 9 anos, 17,7% entre 10 e 14 anos e 21,7% para os participantes com 15 anos ou mais desde o evento.

Tabela 1. Associação entre as características sociodemográficas com a doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil.

	Doença isquêmica coronariana		p-valor
	Não N=14689	Sim N=405	
Idade (anos)*	51,8 (9,0)	60,9 (8,1)	<0,0001
Idade estratificada (%)			
35–44	3333 (22,7)	7 (1,7)	<0,0001
45–54	5848 (39,8)	86 (21,2)	
55–64	4060 (27,6)	172 (42,5)	
65–74	1448 (9,9)	140 (34,6)	
Mulheres (%)	8065 (54,9)	148 (36,5)	<0,0001
Raça (%)			
Branca	7574 (52,2)	212 (53,5)	0,199
Parda	4102 (28,3)	98 (24,7)	
Negra	2325 (16,0)	69 (17,4)	
Asiática	364 (2,5)	9 (2,3)	
Indígena	149 (1,0)	8 (2,0)	
Educação (%)			
Ensino fundamental	1803 (12,3)	114 (28,1)	<0,0001
Ensino médio	4108 (28,0)	94 (23,2)	
Ensino superior	8778 (59,8)	197 (48,6)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤R\$ 2489	3868 (26,4)	121 (30,1)	0,026
R\$ 2490-6639	5579 (38,1)	127 (31,6)	
≥R\$ 6640	5178 (35,4)	154 (38,3)	
Plano de saúde privado (%)	10024 (68,2)	272 (67,2)	0,643

*Apresentado como média (desvio-padrão).

Tabela 2. Associação entre os hábitos de vida e as características clínicas com a doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil.

	Doença isquêmica coronariana		p-valor
	Não N=14689	Sim N=405	
Fumante (%)			
Nunca	8423 (57,3)	164 (40,5)	<0,0001
Passado	4332 (29,5)	197 (48,6)	
Presente	1933 (13,2)	44 (10,9)	
Consumo de álcool (%)			
Nunca	1545 (10,5)	66 (16,5)	<0,0001
Passado	2927 (20,0)	104 (25,9)	
Presente	10195 (69,5)	231 (57,6)	
Índice de qualidade da dieta*	69,7 (9,3)	71,3 (10,9)	0,004
Atividade física no lazer (%)			
Inativo	9129 (63,1)	286 (71,3)	0,003
Insuficientemente ativo	1830 (12,6)	42 (10,5)	
Ativo	3517 (24,3)	73 (18,2)	
Atividade física no transporte (%)			
Inativo	3856 (26,7)	106 (26,4)	0,884
Insuficientemente ativo	5608 (38,8)	152 (37,9)	
Ativo	4984 (34,5)	143 (35,7)	
Histórico familiar (%)	3052 (21,1)	139 (35,9)	<0,0001
Dislipidemia (%)	8331 (57,2)	326 (81,3)	<0,0001
Hipertensão arterial (%)	5090 (34,7)	304 (75,2)	<0,0001
Diabetes mellitus (%)	2796 (19,0)	171 (42,2)	<0,0001
Doença renal crônica (%)	902 (6,2)	75 (18,7)	<0,0001
Depressão (%)	607 (4,1)	29 (7,2)	0,003
Índice de massa corporal (kg/m ²)*	27,0 (4,8)	28,1 (4,6)	<0,0001
Circunferência da cintura (cm)*	91,1 (12,9)	97,0 (12,2)	<0,0001
Triglicérides (mg/dL)**	114,0 (81;165)	127,0 (95;173)	<0,0001
LDL colesterol (mg/dL)*	131,5 (34,8)	114,1 (40,5)	<0,0001
HDL colesterol (mg/dL)*	56,8 (14,6)	51,54 (13,1)	<0,0001

*Apresentado como média (desvio-padrão); **Apresentado como mediana (intervalo interquartil).

Tabela 3. Fatores sociodemográficos associados com sexo e renda dos participantes que autorrelataram doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil.

	Sexo		p-valor	Renda (R\$)			p-valor
	Masculino N=257	Feminino N=148		≤2489 N=121	2490-6639 N=127	≥6640 N=154	
Idade (anos)*	61,5 (8,2)	59,9 (7,7)	0,051	58,45 (8,0)	59,51 (8,2)	63,76 (7,1)	< 0,0001
Idade estratificada (%)							
35–44	3 (1,2)	4 (2,7)	0,420	5 (4,1)	2 (1,6)	0 (0,0)	< 0,0001
45–54	53 (20,6)	33 (22,3)		33 (27,3)	37 (29,1)	16 (10,4)	
55–64	106 (41,2)	66 (44,6)		57 (27,3)	49 (38,6)	66 (42,9)	
65–74	95 (37,0)	45 (30,4)		26 (21,5)	39 (30,7)	72 (46,8)	
Mulheres (%)	-	-	-	64 (52,9)	58 (45,7)	28 (16,2)	< 0,0001
Raça (%)							
Branca	155 (62,0)	57 (39,0)	<0,0001	38 (31,7)	48 (38,4)	126 (83,4)	< 0,0001
Parda	53 (21,2)	45 (30,8)		44 (36,7)	44 (35,2)	10 (6,6)	
Negra	30 (12,0)	39 (26,7)		34 (28,3)	27 (21,6)	8 (5,3)	
Asiática	6 (2,4)	3 (2,1)		1 (0,8)	4 (3,2)	4 (2,6)	
Índigena	6 (2,4)	2 (1,4)		3 (2,5)	2 (1,6)	3 (0,8)	
Educação (%)							
Ensino fundamental	64 (24,9)	50 (33,8)	<0,0001	70 (57,9)	36 (28,3)	7 (4,5)	< 0,0001
Ensino médio	44 (17,1)	50 (33,8)		42 (34,7)	48 (37,8)	4 (4,3)	
Ensino superior	149 (58,0)	48 (32,4)		9 (7,4)	43 (33,9)	143 (92,9)	
Renda mensal media familiar (%)							
≤R\$ 2489	57 (22,4)	64 (43,5)	<0,0001	-	-	-	-
R\$ 2490-6639	69 (27,1)	58 (39,5)		-	-	-	-
≥R\$ 6640	129 (50,6)	25 (17,0)		-	-	-	-
Plano de saúde privado (%)	178 (69,3)	94 (63,5)	0,236	56 (46,3)	83 (65,4)	130 (84,4)	< 0,0001

*Apresentado como média (desvio-padrão).

Tabela 4. Frequência de uso de medicamentos para prevenção secundária da doença isquêmica coronariana na linha de base do ELSA-Brasil dos participantes que autorrelataram DIC (N=405).

Por classe	N (%)
AAS	180 (44,4)
Outro antiplaquetário	15 (3,7)
AAS e outro antiplaquetário	40 (9,9)
Betabloqueador	215 (53,1)
IECA	139 (34,3)
BRA	70 (17,3)
IECA e BRA	2 (0,5)
Estatina	238 (58,8)
Fibrato	3 (0,7)
Estatina e fibrato	3 (0,7)
Por combinação das classes	N (%)
Apenas AAS/outro antiplaquetário	9 (2,2)
Apenas betabloqueador	12 (3,0)
Apenas IECA/BRA	24 (5,9)
Apenas estatina/fibrato	15 (3,7)
AAS/outro antiplaquetário + betabloqueador	7 (1,7)
AAS/outro antiplaquetário + IECA/BRA	12 (3,0)
AAS/outro antiplaquetário + estatina/fibrato	26 (6,4)
Betabloqueador + IECA/BRA	13 (3,2)
Betabloqueador+ estatina/fibrato	9 (2,2)
IECA/BRA + estatina/fibrato	14 (3,5)
AAS/outro antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA	17 (4,2)
AAS/outro antiplaquetário + betabloqueador + estatina/fibrato	49 (12,1)
AAS/outro antiplaquetário + IECA/BRA + estatina/fibrato	23 (5,7)
Betabloqueador + IECA/BRA + estatina/fibrato	16 (4,0)
AAS/outro antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + estatina/fibrato	92 (22,7)
Nenhum medicamento	66 (16,3)
Recomendação das diretrizes	N (%)
AAS + betabloqueador + estatina (sem IECA)	39 (9,6)
AAS + betabloqueador + IECA + estatina	46 (11,4)

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina.

Tabela 5. Associação entre características sociodemográficas e uso de medicamentos de primeira escolha para prevenção secundária entre os participantes com doença isquêmica coronariana.

	AAS			Betabloqueador			IECA			Estatina		
	Não N=184	Sim N=220	p-valor	Não N=189	Sim N=215	p-valor	Não N=263	Sim N=141	p-valor	Não N=163	Sim N=241	p-valor
Idade (média, dp)	59,3 (8,3)	62,2 (7,6)	0,0004	60,2 (8,4)	61,4 (7,7)	0,145	60,4 (8,4)	61,8 (7,3)	0,082	58,7 (8,5)	62,3 (7,4)	<0,0001
Idade estratificada (%)												
35–44	7 (3,8)	0 (0,0)	0,002	6 (3,2)	1 (0,2)	0,148	7 (2,7)	0 (0,0)	0,111	7 (4,3)	0 (0,0)	<0,0001
45–54	47 (25,5)	39 (17,7)		43 (22,8)	43 (20,0)		61 (23,2)	25 (17,7)		45 (27,6)	41 (17,0)	
55–64	78 (42,4)	94 (42,7)		80 (42,3)	92 (42,8)		106 (40,3)	66 (46,8)		71 (43,6)	101 (41,9)	
65–74	52 (28,3)	87 (39,5)		60 (31,7)	79 (19,6)		89 (33,8)	50 (35,5)		40 (24,5)	99 (41,1)	
Sexo (%)												
Masculino	96 (52,2)	160 (72,7)	<0,0001	109 (57,7)	147 (68,4)	0,026	156 (59,3)	100 (70,9)	0,021	78 (47,9)	178 (73,9)	<0,0001
Feminino	88 (47,8)	60 (27,3)		80 (42,3)	68 (31,6)		107 (40,7)	41 (29,1)		85 (52,1)	63 (26,1)	
Raça (%)												
Branca	79 (43,4)	133 (62,1)	0,0003	88 (46,8)	124 (59,6)	0,076	133 (52,0)	79 (56,4)	0,706	64 (39,8)	148 (63,0)	<0,0001
Parda	48 (26,4)	50 (23,4)		50 (26,6)	48 (23,1)		68 (26,6)	30 (21,4)		45 (28,0)	53 (22,6)	
Negra	47 (25,8)	22 (10,3)		39 (20,7)	30 (14,4)		43 (16,8)	26 (18,6)		43 (26,7)	26 (11,1)	
Asiática	5 (2,7)	4 (1,9)		5 (2,7)	4 (1,9)		7 (2,7)	2 (1,4)		4 (2,5)	5 (2,1)	
Índigena	3 (1,6)	5 (2,3)		6 (3,2)	2 (1,0)		5 (2,0)	3 (2,1)		5 (3,1)	3 (1,3)	
Educação (%)												
Ensino fundamental	59 (32,1)	55 (25,0)	0,009	61 (32,3)	53 (24,7)	0,062	67 (25,5)	47 (33,3)	0,229	55 (33,7)	59 (24,5)	<0,0001
Ensino médio	51 (27,7)	43 (19,5)		48 (25,4)	46 (21,4)		65 (24,7)	29 (20,6)		57 (35,0)	37 (15,4)	
Ensino superior	74 (40,2)	122 (55,5)		80 (42,3)	116 (54,0)		131 (49,8)	65 (46,1)		51 (31,3)	145 (60,2)	
Renda mensal média familiar (%)												
≤R\$ 2489	66 (36,3)	55 (25,0)	<0,0001	64 (34,0)	57 (26,6)	0,008	78 (29,9)	43 (30,5)	0,705	71 (43,8)	50 (20,8)	<0,0001
R\$ 2490-6639	68 (37,4)	59 (26,8)		67 (35,6)	60 (28,0)		86 (33,0)	41 (29,1)		59 (36,4)	68 (28,3)	
≥R\$ 6640	48 (26,4)	106 (48,2)		57 (30,3)	97 (45,3)		97 (37,2)	57 (40,4)		32 (19,8)	122 (50,8)	
Plano de saúde privado (%)	114 (62,0)	157 (71,4)	0,045	128 (67,7)	143 (66,5)	0,796	189 (71,9)	82 (58,2)	0,005	92 (56,4)	179 (74,3)	<0,0001

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 6. Associação entre características sociodemográficas e uso de medicamentos de segunda escolha para prevenção secundária entre os participantes com doença isquêmica coronariana.

	Outro antiplaquetário			BRA			Fibrato		
	Não N=349 (%)	Sim N=55 (%)	p-valor	Não N=332 (%)	Sim N=72 (%)	p-valor	Não N=398 (%)	Sim N=6 (%)	p-valor
Idade (média, dp)	60,3 (8,0)	64,4 (7,5)	< 0,0001	60,1 (8,0)	64,3 (7,4)	< 0,0001	60,9 (8,1)	60,3 (5,6)	0,873
Idade estratificada (%)									
35–44	7 (2,0)	0 (0,0)	0,001	7 (1,7)	0 (0,0)	0,001	7 (1,8)	0 (0,0)	0,670
45–54	78 (22,3)	8 (14,5)		77 (23,2)	9 (12,5)		85 (21,4)	1 (16,7)	
55–64	157 (45,0)	15 (27,3)		148 (44,6)	24 (33,3)		168 (42,2)	4 (66,7)	
65–74	107 (30,7)	32 (58,2)		100 (30,1)	39 (54,2)		138 (34,7)	1 (16,7)	
Sexo (%)									
Masculino	214 (61,3)	42 (76,4)	0,031	215 (64,8)	41 (56,9)	0,212	252 (63,3)	4 (66,7)	0,866
Feminino	135 (38,7)	13 (23,6)		117 (35,2)	31 (43,1)		146 (36,7)	2 (33,3)	
Raça (%)									
Branca	173 (50,4)	39 (73,6)	0,034	179 (54,7)	33 (47,8)	0,319	208 (53,2)	4 (40,0)	0,771
Parda	90 (26,2)	8 (15,1)		74 (22,6)	24 (34,8)		97 (24,8)	1 (20,0)	
Negra	64 (18,7)	5 (9,4)		59 (18,0)	10 (14,5)		69 (17,6)	0 (0,0)	
Asiática	8 (2,3)	1 (1,9)		8 (2,4)	1 (1,4)		9 (2,3)	0 (0,0)	
Índigena	8 (2,3)	0 (0,0)		7 (2,1)	1 (0,3)		8 (2,0)	0 (0,0)	
Educação (%)									
Ensino fundamental	112 (32,1)	2 (3,6)	< 0,0001	90 (27,1)	24 (33,3)	0,108	112 (28,1)	2 (33,3)	0,917
Ensino médio	81 (23,2)	13 (23,6)		84 (25,3)	10 (13,9)		93 (23,4)	1 (16,7)	
Ensino superior	156 (44,7)	40 (72,7)		158 (47,6)	38 (52,8)		193 (48,5)	3 (50,0)	
Renda mensal media familiar (%)									
≤R\$ 2489	114 (32,8)	7 (13,0)	< 0,0001	102 (30,8)	19 (26,8)	0,712	119 (30,1)	2 (33,3)	0,716
R\$ 2490-6639	115 (33,0)	12 (22,2)		102 (30,8)	25 (35,2)		126 (31,8)	1 (16,7)	
≥R\$ 6640	119 (34,2)	35 (64,8)		127 (38,4)	27 (38,0)		151 (38,1)	3 (50,0)	
Plano de saúde privado (%)	227 (65,0)	44 (80,0)	0,028	211 (63,6)	60 (83,3)	0,001	267 (67,1)	4 (66,7)	0,983

BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina.

Tabela 7. Fatores sociodemográficos associados ao uso dos medicamentos conforme recomendação das diretrizes sobre doença isquêmica coronariana.

	Uso dos medicamentos recomendados*			
	Sem ajuste		Ajustado**	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Renda				
≤R\$ 2489	Referência		Referência	
R\$ 2490-6639	1,154	0,654 a 2,035	1,079	0,596 a 1,951
≥R\$ 6640	2,956	1,758 a 4,970	2,041	1,070 a 3,893
Sexo				
Masculino	Referência		Referência	
Feminino	0,393	0,248 a 0,623	0,517	0,314 a 0,851
Educação				
Ensino fundamental	Referência		-	-
Ensino médio	0,939	0,527 a 1,676	-	-
Ensino superior	1,871	1,133 a 3,091	-	-
Raça				
Branca	Referência		Referência	
Parda	0,592	0,355 a 0,989	0,964	0,536 a 1,733
Negra	0,391	0,208 a 0,738	0,670	0,334 a 1,345
Asiática	0,705	0,172 a 2,893	0,798	0,184 a 3,464
Índigena	0,201	0,024 a 1,665	0,230	0,026 a 2,000
Idade	1,023	0,997 a 1,050	1,006	0,978 a 1,035
Plano de saúde				
Não	Referência		Referência	
Sim	1,455	0,930 a 2,274	1,085	0,658 a 1,790

*Compreende o uso das combinações recomendadas pelas diretrizes (antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + hipolipemiante; ou antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante). **Ajustado por renda, sexo, raça, idade e plano de saúde. Os passos do modelo de regressão logística foram descritos no Anexo A.

Tabela 8. Frequência do uso de medicamentos por classe e tempo desde o primeiro evento isquêmico relatado.

Fármaco e combinações	Tempo desde DIC (anos)			
	N=398 (%)			
	≤4	5–9	10–14	≥15
Apenas AAS/outra antiplaquetário	3 (1,8)	4 (3,5)	1 (1,5)	1 (2,2)
Apenas betabloqueador	3 (1,8)	6 (5,3)	2 (2,9)	1 (2,2)
Apenas IECA/BRA	7 (4,1)	3 (2,7)	8 (11,8)	6 (13,0)
Apenas estatina/fibrato	7 (4,1)	5 (4,4)	1 (1,5)	2 (4,3)
AAS/outra antiplaquetário + betabloqueador	2 (1,2)	1 (0,9)	3 (4,4)	1 (2,2)
AAS/outra antiplaquetário + IECA/BRA	6 (3,5)	2 (1,8)	3 (4,4)	1 (2,2)
AAS/outra antiplaquetário + estatina/fibrato	10 (5,8)	9 (8,0)	6 (8,8)	1 (2,2)
Betabloqueador + IECA/BRA	7 (4,1)	3 (2,7)	2 (2,9)	1 (2,2)
Betabloqueador+ estatina/fibrato	4 (2,3)	2 (1,8)	2 (2,9)	1 (2,2)
IECA/BRA + estatina/fibrato	7 (4,1)	5 (4,4)	1 (1,5)	1 (2,2)
AAS/outra antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA	6 (3,5)	4 (3,5)	4 (5,9)	3 (6,5)
AAS/outra antiplaquetário + betabloqueador + estatina/fibrato	20 (11,7)	16 (14,2)	8 (11,8)	5 (10,9)
AAS/outra antiplaquetário + IECA/BRA + estatina/fibrato	12 (7,0)	6 (5,3)	2 (2,9)	1 (2,2)
Betabloqueador + IECA/BRA + estatina/fibrato	5 (2,9)	7 (6,2)	1 (1,5)	3 (6,5)
AAS/outra antiplaquetário + betabloqueador + IECA/BRA + estatina/fibrato	42 (24,6)	26 (23,0)	14 (15,2)	10 (21,7)
Nenhum medicamento	30 (17,5)	14 (12,4)	10 (14,7)	8 (17,4)
Total	171 (100)	113 (100)	68 (100)	46 (100)

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina.

7. DISCUSSÃO

Na linha de base do ELSA-Brasil, 2,7% dos participantes informaram diagnóstico prévio de DIC, sendo a frequência maior em homens e indivíduos mais velhos. Menos de 30% dos participantes com DIC reportaram utilizar a terapia conforme o recomendado pelas diretrizes (antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante, com ou sem IECA/BRA) e 16,3% reportaram não utilizar nenhum dos medicamentos indicados. Os principais fatores associados ao uso dos medicamentos foram sexo e renda. Plano de saúde privado foi associado com maior uso de medicamentos de segunda escolha, principalmente o BRA. Conforme esperado, participantes com DIC reportaram menor educação e renda, e maior frequência de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, histórico familiar de DIC e sedentarismo.

7.1. Tratamento medicamentoso

7.1.1. Uso de medicamentos para prevenção secundária

O uso dos medicamentos como parte da estratégia da prevenção secundária das DIC é essencial, pois contribui substancialmente para a redução do número de novos eventos isquêmicos e da mortalidade (Du *et al.*, 2017). Além do impacto positivo na saúde do paciente com DIC, o tratamento medicamentoso também confere benefícios econômicos, visto que reduz o número e o tempo de internações, diminuindo os custos no sistema de saúde. Nos Estados Unidos, por exemplo, até 70% das internações hospitalares relacionadas a medicamentos são consequência da baixa adesão ao tratamento, o que pode

gerar um gasto de aproximadamente U\$100 bilhões por ano (Osterberg & Blaschke, 2005).

Um estudo de meta-análise (dez estudos; 106.002 participantes) mostrou o impacto positivo da adesão medicamentosa nos desfechos relacionados a DIC, em que o uso dos quatro medicamentos indicados para esta doença apresentou risco relativo de 0,57 (IC95% 0,45 a 0,71) para mortalidade geral; 0,66 (IC95% 0,51 a 0,87) para mortalidade cardiovascular; e 0,61 (IC95% 0,45 a 0,82) para novos eventos de infarto (Du *et al.*, 2017).

Porém, é comum pacientes com DIC não aderirem ao tratamento indicado pelas diretrizes. Uma meta-análise (34 estudos; N=1.230.382) mostrou que a prevalência de adesão a medicamentos para as doenças cardiovasculares em geral pode variar de 4,9% a 93% e que pode ser influenciada pelo tipo de fármaco prescrito (Chowdhury *et al.*, 2013).

No estudo PREMIER (*Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery*), que incluiu 2.498 pacientes com IM de 19 hospitais dos Estados Unidos da América, 66% dos participantes estavam utilizando os medicamentos recomendados após um mês do infarto. Os autores encontraram que um a cada cinco participantes descontinuou o tratamento com AAS, betabloqueador ou estatinas e um a cada oito descontinuou o tratamento dos três medicamentos em um mês (Ho *et al.*, 2006). Outro estudo realizado nos Estados Unidos, o MAINTAIN (*Medications Applied and Sustained Over Time*), mostrou resultados semelhantes, em que 72% dos participantes relataram uso dos medicamentos três meses após o infarto (Melloni *et al.*, 2009).

No Brasil, o Registro da Prática Clínica em Síndrome Coronária Aguda (ACCEPT) mostrou que a frequência de utilização dos medicamentos de

primeira escolha para a DIC após seis meses da alta hospitalar foi moderada a alta, em que 89,3% dos participantes reportaram estar utilizando AAS; 74,4%, betabloqueador; 57,6%, IECA; e 85,4%, estatina. A menor frequência de utilização para o IECA pode ser explicada pela menor frequência de prescrição desse fármaco no momento da alta hospitalar (apenas 67,6% dos participantes) (Wang *et al.*, 2014)

No entanto, os resultados do ELSA-Brasil mostraram frequências de utilização dos medicamentos mais baixas, sendo AAS, betabloqueador e estatina os mais utilizados. Além disso, a utilização da terapia completa também foi baixa.

As barreiras para o uso correto dos medicamentos para prevenção secundária da DIC compreendem uma abordagem complexa, com fatores relacionados ao paciente, ao profissional e ao sistema de saúde. A compreensão desses fatores é fundamental para aprimorar a prática clínica e as políticas públicas (Osterberg & Blaschke, 2005; Kolandaivelu *et al.*, 2014).

7.1.2. Prevenção secundária e fatores socioeconômicos

No presente estudo, um dos principais fatores associados ao uso dos medicamentos foi a renda, em que participantes com menor nível econômico apresentaram menor frequência de uso dos medicamentos. Estima-se que, no mundo, cerca de 1,7 bilhão de pessoas não podem arcar com a compra de medicamentos, sendo que 80% se encontram em países em desenvolvimento (Kolandaivelu *et al.*, 2014).

A fim de garantir o acesso aos medicamentos para toda a população, foi aprovada, no Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) (Brasil. Portaria

nº 3.916, 1998). A PNM é parte essencial da Política Nacional de Saúde e constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria da assistência à saúde da população, garantindo segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos no país, além de promover o uso racional e o acesso aos medicamentos essenciais. Os medicamentos essenciais são aqueles considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população e, para isso, foram criadas a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME) e a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), todas elaboradas a partir de dados epidemiológicos nacionais e regionais. Dessa forma, os medicamentos essenciais devem estar disponíveis no SUS para toda a população, conforme disposto nas respectivas relações. Devido a importância das DIC, os medicamentos recomendados pelas diretrizes já estão contemplados na RENAME desde antes de 2008 (Brasil, 2008).

Além disso, foi criado no Brasil, em 2004, o Programa Farmácia Popular do Brasil (Brasil. Decreto nº 5.090, 2004), com o objetivo de oferecer mais uma alternativa de acesso aos medicamentos considerados essenciais para a população. O programa disponibiliza medicamentos gratuitamente ou por baixo custo (até 90% do valor é financiado pelo governo). No início, o programa visava principalmente hipertensão arterial e diabetes e por isso, dos fármacos utilizados na DIC, estavam disponíveis apenas betabloqueadores (propranolol e atenolol) e IECA (captopril e enalapril) (Brasil. Portaria nº 491, 2006). Apenas em 2010 foi adicionado à lista uma estatina (sinvastatina) (Brasil. Portaria nº 947, 2010) e um BRA (losartana) (Brasil. Portaria nº 3.219, 2010). E em 2011 foi adicionado o AAS

(Brasil. Portaria nº 184, 2011). Portanto, no período da linha de base (de 2008 a 2010), apenas duas classes estavam disponíveis em todo o período. Contudo, o uso de betabloqueador e IECA, foi reportado por menos de 55% dos participantes do ELSA-Brasil. Porém, todos os fármacos já constavam na lista de medicamentos essenciais disponibilizados na rede pública pelo PNM.

Entretanto, estudos apontam que os medicamentos, de forma geral, nem sempre estão disponíveis no setor público, o que impacta principalmente a população de baixa renda. Guerra e colaboradores (2004) analisaram a disponibilidade dos medicamentos, em 69 instituições de saúde pública, privada e filantrópica, localizadas em 19 municípios de Minas Gerais. Os resultados obtidos evidenciaram que os medicamentos estavam disponíveis principalmente na rede privada e em menor quantidade na rede pública (Guerra *et al.*, 2004). Dal Pizzol e colaboradores (2010) também avaliaram a disponibilidade de alguns fármacos em unidades de saúde em oito municípios de três estados brasileiros (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul). Do total de medicamentos prescritos aos pacientes das unidades, a disponibilidade variou entre 51 a 93%, sendo os principais não disponíveis: sinvastatina, captopril, AAS, atenolol, enalapril e propranolol (Dal Pizzol *et al.*, 2010).

7.1.3. Prevenção secundária e plano de saúde privado

Plano de saúde privado foi associado ao uso dos medicamentos, em que participantes que relataram ter plano de saúde utilizavam mais medicamentos. Houve associação entre plano de saúde privado e renda, porém destaca-se que a frequência de uso de medicamentos em indivíduos com plano de saúde privado foi maior nos fármacos de segunda escolha (outros antiplaquetários e BRA).

Apesar do uso de outros antiplaquetários e BRA ser indicado por contraindicações do AAS e IECA, o seu uso principalmente em participantes com plano de saúde sugere que outros fatores podem estar associados ao uso destes fármacos, que não apenas as contraindicações.

Profissionais de saúde, principalmente de empresas privadas, podem estar prescrevendo mais BRA e outros antiplaquetários por acreditarem que estes oferecem efeitos terapêuticos melhores quando comparados ao IECA e AAS. Os fármacos de segunda escolha, em geral, são mais novos e mais caros, possivelmente com mais propagandas das indústrias farmacêuticas. Mas o AAS e IECA, disponíveis no mercado a mais tempo, ainda possuem melhor custo-efetividade que as suas terapias alternativas (Jackevicius *et al.*, 2009; Sheppard & Schiffrin, 2013).

7.1.4. Prevenção secundária e sexo

Estudos apontam que o sexo do indivíduo pode influenciar o uso correto dos medicamentos para prevenção secundária das DIC (Zopf *et al.*, 2008; Koopman *et al.*, 2013; Manteuffel *et al.*, 2014). É importante conhecer as causas que levam a essa diferença, para assim tentar reduzi-la na prática clínica.

Na Holanda foi conduzido um estudo de base populacional por meio do banco de dados PHARMO, um registro que reúne informações sobre os medicamentos dispensados na comunidade e no hospital e dados da prescrição de alta hospitalar. Entre 1998 e 2010, foram acompanhados 15.651 indivíduos com pelo menos 25 anos que apresentavam síndrome coronariana. Neste estudo, as mulheres estavam utilizando menos antiplaquetários (60,5% vs 67,0%), hipolipemiantes (48,1% vs 55,8%) e a combinação entre os

medicamentos recomendados ($p < 0,001$) quando comparadas aos homens (Koopman *et al.*, 2013). Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, 16.012.060 mulheres e 13.458.395 homens com idade acima de 18 anos foram acompanhados durante o ano de 2010 e os autores também encontraram que mulheres aderiram menos aos medicamentos cardiovasculares (hipolipemiantes, anti-hipertensivos e antiplaquetários) do que homens. Outro achado importante foi que as mulheres receberam menos prescrição dos medicamentos recomendados, comparadas aos homens: 63,4% das mulheres e 69,3% dos homens tiveram prescrição de betabloqueador e 59,0% das mulheres e 71,5% dos homens de hipolipemiantes ($p < 0,001$) (Manteuffel *et al.*, 2014).

No presente estudo, a utilização dos medicamentos também foi superior nos homens do que nas mulheres, com diferenças nas proporções entre os sexos ainda maiores que nos estudos citados acima. Uma das possíveis razões que leva a essa diferença é que a Holanda e os Estados Unidos são países desenvolvidos, enquanto o Brasil pertence ao grupo dos países de renda média ou baixa, com grande desigualdade social, o que pode impactar negativamente o tratamento.

No ELSA-Brasil, as mulheres apresentaram renda menor que os homens, o que também pode justificar o menor uso do tratamento recomendado para a DIC. Porém, mesmo quando ajustado por renda (e outras variáveis) no modelo de regressão logística, o sexo manteve sua associação com o uso de medicamentos. Isso indica que ser mulher influenciou na prevenção secundária da DIC neste estudo, independente do fator renda.

As mulheres, geralmente, são mais preocupadas e cuidadosas quanto a sua saúde, o que pode ser notado em outros estudos do ELSA-Brasil, os quais

mostraram que as mulheres tinham mais conhecimento sobre o diagnóstico de hipertensão arterial e hipercolesterolemia, e melhor controle desses fatores de risco. Apesar disso, os estudos também mostraram que o uso de medicamentos, em especial as estatinas, foi maior entre os homens do que mulheres (Chor *et al.*, 2015; Lotufo *et al.*, 2016). Esses dados sugerem que os medicamentos podem não estar sendo prescritos tão frequentemente para mulheres do que para os homens (Lotufo *et al.*, 2016), possivelmente pela influência dos sintomas atípicos e subestimação da gravidade da DIC em mulheres (Koopman *et al.*, 2013; Manteuffel *et al.*, 2014).

Outro fator que pode estar relacionado ao menor tratamento nas mulheres é sua maior susceptibilidade a eventos adversos aos medicamentos, que resulta na desistência do tratamento por elas (Zopf *et al.*, 2008; Manteuffel *et al.*, 2014).

7.1.5. Prevenção secundária e tempo desde o evento

O uso correto do tratamento medicamentoso geralmente é melhor em eventos agudos, sendo menos frequente em condições crônicas. Comumente, quanto mais tempo desde um evento, seja ele cardiovascular ou não, os indivíduos tendem a se preocupar menos com a sua condição e, conseqüentemente, a desistir mais facilmente do tratamento proposto. Alguns estudos já foram realizados com o intuito de avaliar o uso a longo prazo dos medicamentos para DIC em pacientes que sofreram um evento isquêmico cardíaco, mas ainda há pouca evidência sobre este tema (Osterberg & Blaschke, 2005; Ergatoudes *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Ergatoudes e colaboradores (2016), que visava avaliar a adesão à prevenção secundária e desfechos dois anos após IM, foram

analisados retrospectivamente 200 pacientes do Hospital Universitário de Sahlgrenska, admitidos entre julho de 2010 e dezembro de 2011. Destes participantes, 199 (99,5%) receberam prescrição de AAS na alta hospitalar, 187 (93,5%) de betabloqueador, 177 (88,5%) de IECA ou BRA e 193 (96,5%) de estatina. Após dois anos, 183 participantes (91,5%) estavam utilizando o AAS, 166 (83,0%) o betabloqueador, 153 (76,5%) o IECA ou BRA e 177 (88,5%) a estatina. Observou-se que, após dois anos do IM, a aderência aos medicamentos cardioprotetores foi, em geral, boa (Ergatoudes *et al.*, 2016). Porém, este estudo não relatou as características da amostra, como renda e educação, fatores que podem contribuir para uma melhor ou pior adesão medicamentosa. Além disso, discutiram o uso dos medicamentos individualmente e não sua utilização de forma combinada, o que também poderia contribuir para uma pior adesão a terapia.

No ACCEPT, também houve redução no número de indivíduos usando os medicamentos: para o uso de AAS, a redução foi de 94,7% na alta hospitalar para 89,3% após seis meses; para betabloqueador foi de 81,1% para 74,4%; para IECA, de 67,6% para 57,6%; e para estatina, de 93% para 85,4% (Wang *et al.*, 2014).

No presente estudo, observou-se que, independente do tempo desde o evento, a frequência de participantes que não utilizavam qualquer medicamento foi menor que 18%, sendo praticamente a mesma entre os tempos. A respeito da combinação recomendada (das quatro classes ou das três principais), mesmo a frequência sendo baixa, ela se manteve semelhante independente do tempo desde a DIC, sendo um pouco melhor em participantes com menos de quatro anos do evento. Porém, ao analisar a utilização de apenas um medicamento, a

frequência foi maior conforme o tempo desde a DIC. Esses dados sugerem que pode haver uma tendência a utilizar cada vez menos medicamentos conforme o tempo desde o evento, mas que o objetivo (tratamento recomendado) pode ser atingido mesmo depois de muito tempo.

Segundo Gislason e colaboradores (2006), um dos motivos que pode levar a subutilização dos medicamentos a longo prazo é a prescrição inadequada logo após o evento. Pacientes que recebem a prescrição completa na alta-hospitalar tendem a aderir melhor ao tratamento a longo prazo (Gislason *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2014).

7.1.6. Outros fatores que podem influenciar a prevenção secundária

Muitos fatores que influenciam o uso dos medicamentos estão no contexto do paciente. Considera-se que existem seis padrões de indivíduos que utilizam medicamento para uma condição crônica: os que aderem perfeitamente ao tratamento; os que tomam praticamente todas as doses, mas com alguma irregularidade nos horários; os que esquecem ocasionalmente de tomar uma única dose e tem alguma inconsistência nos horários; os que esquecem de tomar por um período, três a quatro vezes no ano; os que esquecem de tomar seus medicamentos mensalmente, com omissões frequentes das doses; e os que tomam pouca ou nenhuma dose prescrita. Conhecer os motivos que levam o paciente a não utilizar os medicamentos propostos contribui para a elaboração de estratégias mais efetivas. Em geral, as principais razões já citadas são esquecimento, outras prioridades, decisão de não tomar aquele medicamento, falta de informação e fatores emocionais (Osterberg & Blaschke, 2005).

A percepção que o paciente tem da doença também pode impactar no uso de medicamentos. Indivíduos que acreditam que sua condição é grave aderem mais ao tratamento, enquanto aqueles que acreditam que sua condição é cíclica tendem a aderir menos (Keenan, 2017). Além da percepção da doença, a crença que o paciente tem sobre o uso de medicamentos pode exercer influência significativa no tratamento. O entendimento da necessidade do medicamento e dos seus efeitos adversos podem levar a uma menor ou maior aderência. O tratamento também pode ser influenciado por fatores externos, como informações de fontes não confiáveis, religião e crenças de conhecidos/amigos/familiares (Keenan, 2017).

Os profissionais de saúde, por sua vez, podem contribuir para uma baixa adesão medicamentosa ao prescrever regimes terapêuticos complexos, não explicar corretamente os benefícios e efeitos adversos dos medicamentos, não considerar o estilo de vida e as decisões do paciente, e não considerar os custos do tratamento (Osterberg & Blaschke, 2005). Além disso, o acompanhamento dos pacientes pelos profissionais também pode influenciar no tratamento. Frequentemente, pouco tempo é disponibilizado para a avaliação de hábitos e atitudes dos pacientes frente ao uso de medicamentos (Kolandaivelu *et al.*, 2014). Os profissionais de saúde e os pacientes devem tomar decisões em conjunto, com base na importância da prevenção, crenças e estilo de vida do indivíduo (Gibbons & Milerl, 2017).

O uso de vários medicamentos ou em vários horários do dia também pode levar ao abandono do tratamento. Estudos mostraram que o risco de não-adesão pode aumentar 1,06 (IC95% 1,02 a 1,10) para cada medicamento adicionado a terapia e que o aumento da frequência de uma para quatro vezes ao dia reduz a

adesão em 50% a 80% (Kolandaivelu *et al.*, 2014). Outras comorbidades e o uso de outros medicamentos também podem impactar negativamente no tratamento da DIC (Keenan, 2017).

Apesar da publicação de várias diretrizes para o manejo de pacientes com DIC, a sua implantação na prática clínica ainda é limitada. As diretrizes cardiovasculares são as mais frequentemente utilizadas no Brasil, porém, ainda assim, sua implementação é baixa e pode variar conforme região e segmentos (público/privado) (Escosteguy *et al.*, 2008).

Para melhorar a adesão ao regime terapêutico, todas as possíveis barreiras devem ser investigadas e consideradas na criação de estratégias de prevenção secundária da DIC.

7.2. Fatores de risco

7.2.1. Fatores sociodemográficos

Em geral, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, a DIC é mais frequente em homens e em indivíduos com maior idade (Goulart *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2014; Ribeiro *et al.*, 2016). Indivíduos com menor grau de instrução e renda apresentam maior frequência de DIC quando comparados aqueles com maior educação e renda (Lotufo *et al.*, 2013; Goulart *et al.*, 2013). A amostra do ELSA-Brasil corroborou com os dados destes estudos prévios, em que os participantes homens, com maior idade, e menor renda e educação reportaram mais DIC.

Indivíduos de baixa renda tendem a apresentar um perfil de risco pior para a DIC, o que leva a uma maior mortalidade nesta população (Lotufo *et al.*, 2013). Eles também encontram maior dificuldade de acesso a saúde, que geralmente ocorre via SUS. Estudos anteriores mostraram que pacientes que utilizam o SUS enfrentam, geralmente, um atendimento de pior qualidade e um longo período de espera para acessar o serviço de saúde (Lotufo *et al.*, 2013; Ribeiro *et al.*, 2016).

7.2.2. Fatores clínicos

Está bem descrito na literatura a importância dos fatores de risco no aparecimento das DIC. O ELSA-Brasil corroborou com os resultados de outros estudos já publicados, nos quais existe associação entre a DIC e hipertensão arterial (Kannel *et al.*, 1987), diabetes (O'Donnell and Elosua, 2008), dislipidemia (Castelli *et al.*, 1992; Sadeghi *et al.*, 2013), obesidade (Lamon-Fava *et al.*, 1996; Flint *et al.*, 2010; Sadeghi *et al.*, 2013) e histórico familiar de morte súbita ou DIC (Friedlander *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 2001).

O nível sérico de LDL-c aumentado é um fator de risco significativo no desenvolvimento da DIC (Castelli *et al.*, 1992). Os participantes com DIC do ELSA-Brasil apresentaram média da concentração de LDL-c menor comparados aqueles sem DIC. Esse resultado provavelmente teve influência de um viés de causalidade reversa, em que os participantes com a doença utilizam mais frequentemente o medicamento hipolipemiante e por isso apresentam níveis menores de colesterol, condição já reportada por outros autores (Colantonio *et al.*, 2016).

Os resultados do presente estudo também mostraram uma maior frequência de DRC e depressão em participantes com DIC. Essas duas condições já foram associadas com a DIC, que acarretaram em aumento do risco de mortalidade e morbidade cardiovascular (Barth *et al.*, 2004, Nicholson *et al.*, 2006; Hage *et al.*, 2009; Go *et al.*, 2011; Walters *et al.*, 2014). Diante disso, ressalta-se a importância do diagnóstico e tratamento de DRC e depressão para a prevenção secundária de pacientes com DIC.

7.2.3. Hábitos de vida

Hábitos de vida também são fatores que influenciam na incidência e mortalidade de DIC, além de contribuírem para o aparecimento de outros fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia.

O ato de fumar e sua associação com as DIC já foi analisado em outros estudos, como no estudo de Framingham. Indivíduos que fumam aumentam o risco de sofrer um evento isquêmico coronariano. Esse risco reduz substancialmente quando o hábito de fumar é cessado (Kannel *et al.*, 1987; Goldenberg *et al.*, 2003). Observou-se, no presente estudo, que muitos participantes são ex-fumantes, principalmente aqueles com DIC, provavelmente como resultado da estratégia de prevenção secundária.

A associação entre o consumo de álcool e o risco de DIC ainda é muito discutido (Roerecke & Rehm, 2014). Neste estudo, a frequência de indivíduos que ainda consome álcool foi alta, apesar de ter sido menor nos participantes com DIC. Esse achado também pode ser reflexo de estratégias de prevenção secundária da DIC nesses indivíduos. Apesar de sua relação direta com a DIC

não ter sido totalmente elucidada, o consumo de álcool já foi associado com outros fatores de risco da DIC, como a hipertensão arterial (Gordon & Kannel, 1983; Roerecke & Rehm, 2014). O consumo de álcool, como exemplo, tende a aumentar a pressão sanguínea, principalmente quando consumido em grande quantidade (Gordon & Kannel, 1983).

A dieta e a atividade física desempenham papel fundamental no desenvolvimento e prevenção de DIC e de seus fatores de risco principais. No ELSA-Brasil, os participantes com DIC apresentaram uma qualidade de dieta pouco melhor que os participantes sem DIC, mas mostraram-se menos ativos durante o lazer. Esses resultados sugerem que a dieta foi um hábito mais facilmente modificável do que o exercício físico, provavelmente porque esses indivíduos sentem desconforto durante o exercício ou se sentem incapazes devido à sua doença. Isso levanta uma questão importante: os indivíduos com DIC podem não estar participando de programas de reabilitação cardíaca. Vários fatores podem influenciar a reabilitação cardíaca, como conhecer a necessidade ou existência dos programas, indicação dos profissionais de saúde, ou problemas financeiros, falta de tempo e dificuldade de acessar o local do programa (Ghisi *et al.*, 2013; Borghi-Silva *et al.*, 2014; Kweon *et al.*, 2017).

7.3. Limitações e pontos fortes do estudo

O ELSA-Brasil é um estudo com uma amostra grande e bem caracterizada, com diversas informações detalhadas dos possíveis fatores de risco associados as doenças cardiovasculares e ao uso de medicamentos. Apesar de não retratar fielmente a população brasileira, o estudo é útil para gerar

especulações sobre fatores que influenciam no uso de medicamentos para prevenção secundária de DIC no Brasil. Como esta amostra envolveu apenas capitais e regiões metropolitanas e não incluiu desempregados, o acesso aos medicamentos pode ser ainda mais crítico na população em geral.

O diagnóstico prévio de DIC foi autorrelatado pelos participantes e, por isso, é passível de erros de classificação. Apesar de ser uma das principais limitações deste estudo, outros autores já demonstraram que nos casos de estudos com DCV, como a DIC, esse viés não compromete significativamente os resultados. Okura e colaboradores (2004) avaliaram a concordância entre as DCV autorrelatadas e a documentação médica (prontuário) em um estudo de coorte de base populacional. O estudo incluiu 2.037 indivíduos de Minnesota e mostrou que 97,8% dos casos de IM houve concordância entre o autorrelato e o prontuário médico [índice kappa de 0,80 (IC95% 0,74 a 0,85)] (Okura *et al.*, 2004).

Também é possível que os participantes não tenham relatado o uso de alguns medicamentos que estavam utilizando, mesmo tendo sido estimulados a trazerem seus medicamentos e prescrições na etapa de entrevista, podendo ocasionar um viés de memória. Não foi possível avaliar se os participantes não relataram o uso de medicamentos devido à falta de prescrição por profissionais de saúde, por não-adesão ao tratamento pelos próprios participantes ou por outras causas.

As análises de associação das características sociodemográficas com o uso de fibratos pode ter sido influenciada pela baixa frequência do seu uso nos participantes com DIC (N=6), que foram todas estatisticamente não significativas.

8. CONCLUSÕES

8.1. Conclusão Geral

O uso da prevenção secundária pelos participantes que autorrelataram diagnóstico prévio de DIC na linha de base do ELSA-Brasil foi baixo, mesmo sendo recomendada por diversas diretrizes nacionais e internacionais. Dos 405 participantes com DIC, 16% não estavam utilizando qualquer medicamento analisado neste estudo e 15% reportaram utilizar apenas uma classe. O uso combinado das quatro classes e das três principais (antiplaquetário + betabloqueador + hipolipemiante) foi relatado por 22,7% e 12,1% dos participantes, respectivamente, ou seja, menos de 40% dos participantes fazem uso dos medicamentos conforme as recomendações das diretrizes.

8.2. Conclusões Específicas

Características sociodemográficas & prevenção secundária da doença isquêmica coronariana

O uso dos medicamentos recomendados pelas diretrizes para a prevenção secundária de DIC foi associado a características sociodemográficas dos participantes que autorrelataram DIC na linha de base do estudo, sendo a renda e o sexo os que mais influenciaram. A frequência de utilização dos medicamentos foi menor nos indivíduos com menor renda. Considerando-se que os participantes do ELSA-Brasil possuem renda e educação acima da encontrada na população brasileira, presume-se que a prevenção secundária da DIC pode ser ainda mais baixa na população em geral. As mulheres informaram

menor uso da prevenção secundária, condição provavelmente causada por várias razões, como a prescrição inadequada pelo profissional de saúde e o preço dos medicamentos, já que as mulheres na amostra possuem menor renda do que os homens, o que não as permite custear seu tratamento.

Doença isquêmica coronariana & características dos participantes

Os indivíduos com DIC apresentaram perfil semelhante a outros estudos: a doença foi mais frequente em homens, participantes com maior idade, menor renda e educação. Também apresentaram maior frequência de fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. Os indivíduos com DIC também se mostraram mais sedentários que os sem histórico de DIC, provavelmente por não estarem frequentando programas de reabilitação cardíaca e, com isso, sentindo-se incapacitados para a prática de atividade física.

9. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

No ELSA-Brasil, como o objetivo principal não foi a avaliação do uso de medicamentos, algumas informações importantes no presente trabalho não puderam ser analisadas, como, por exemplo, as prescrições médicas. Sugere-se a condução de um ensaio para avaliação das prescrições para doença isquêmica coronariana na rede pública e privada.

Também é possível a exploração de dados do ELSA-Brasil sobre a prevenção secundária das DIC que não foram abordados neste trabalho. Sugere-se avaliar o uso dos medicamentos no seguimento de quatro anos dos participantes que relataram DIC na linha de base, e comparar os tratamentos relatados na linha de base e no seguimento de quatro anos.

Além disso, sugere-se avaliar a mortalidade e outras comorbidades dos participantes que relataram DIC na linha de base, de acordo com o uso de medicamentos em quatro anos de seguimento.

Destaca-se que o ELSA-Brasil está com os dados completos até o seguimento de quatro anos, porém o estudo ainda está em andamento, sendo possível, futuramente, a avaliação da prevenção secundária com maior tempo de seguimento.

10. ANEXOS

ANEXO A. Processo de modelagem dos fatores sociodemográficos associados ao uso dos medicamentos por modelos de regressão logística.

	OR	IC95%
Univariada		
Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,154	0,654 a 2,035
≥R\$ 6640	2,956	1,758 a 4,970
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,393	0,248 a 0,623
Educação		
Ensino fundamental	Referência	
Ensino médio	0,939	0,527 a 1,676
Ensino superior	1,871	1,133 a 3,091
Raça		
Branca	Referência	
Parda	0,592	0,355 a 0,989
Negra	0,391	0,208 a 0,738
Asiática	0,705	0,172 a 2,893
Índigena	0,201	0,024 a 1,665
Idade	1,023	0,997 a 1,050
Plano de saúde		
Não	Referência	
Sim	1,455	0,930 a 2,274
Modelo 1		
Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,103	0,621 a 1,958
≥R\$ 6640	2,375	1,379 a 4,090
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,514	0,316 a 0,837
Modelo 2: modelo 1 + educação		
Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,146	0,625 a 2,102
≥R\$ 6640	2,554	1,176 a 5,544
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,518	0,318 a 0,845
Educação		
Ensino fundamental	Referência	
Ensino médio	0,880	0,465 a 1,664
Ensino superior	0,879	0,435 a 1,779

(continua)

Modelo 3: modelo 1 + raça

Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,103	0,615 a 1,981
≥R\$ 6640	2,168	1,183 a 3,973
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,518	0,315 a 0,852
Raça		
Branca	Referência	
Parda	0,955	0,532 a 1,714
Negra	0,665	0,332 a 1,332
Asiática	0,784	0,181 a 3,394
Índigena	0,216	0,025 a 1,849

Modelo 4: modelo 3 + idade

Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,094	0,609 a 1,967
≥R\$ 6640	2,100	1,129 a 3,910
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,520	0,316 a 0,854
Raça		
Branca	Referência	
Parda	0,963	0,536 a 1,731
Negra	0,671	0,334 a 1,345
Asiática	0,796	0,184 a 3,451
Índigena	0,230	0,026 a 1,997
Idade	1,007	0,978 a 1,036

Modelo 5: modelo 4 + plano de saúde

Renda		
≤R\$ 2489	Referência	
R\$ 2490-6639	1,079	0,596 a 1,951
≥R\$ 6640	2,041	1,070 a 3,893
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	0,517	0,314 a 0,851
Raça		
Branca	Referência	
Parda	0,964	0,536 a 1,733
Negra	0,670	0,334 a 1,345
Asiática	0,798	0,184 a 3,464
Índigena	0,230	0,026 a 2,000
Idade	1,006	0,978 a 1,035
Plano de saúde		
Não	Referência	
Sim	1,085	0,658 a 1,790

ANEXO B. Carta do Comitê de Ética em Pesquisa.



São Paulo, 21 de março de 2017.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Isabela Judith Martins Benseñor

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Prevalência e fatores de risco associados às doenças isquêmicas coronarianas e seus tratamentos conforme guias nacionais e internacionais: resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)"

Pesquisador(a) responsável: Isabela Judith Martins Benseñor

Pesquisadora executante: Marina Gabriela Birck

CAAE: 65414317.1.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1620/17

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 17 de março de 2017 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 17 de setembro de 2017.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

11. BIBLIOGRAFIA

Abizaid AAC, Siqueira DA. Myocardial Revascularization in Patients With Multivessel Disease. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3):202-205.

Aboutbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, Pilote L, Genest J, Eisenberg MJ. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am. J. Med.* 2009 Oct 31;122(10):962-e1.

Alexander JK. Obesity and coronary heart disease. *AJMS.* 2001 Apr 1;321(4):215-24.

Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined — A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1502-1513.

Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes. *Drugs.* 2012 Dec 1;72(16):2087-116.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994 Jan 8;308(6921):81-106.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ (Clinical Research Ed.).* 1988 Jan 30;296(6618):320.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849–60.

Aquino EML, Barreto SM, Benseñor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315–324.

Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC, Duncan BB. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(Supl 2):19-26.

Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II–receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009 Dec 15;151(12):861-71.

Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2004 Nov 1;66(6):802-13.

Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica*. 2013;47(suppl 2):37-47.

Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*. 1982;247:1707-14.

Bezin J, Groenwold RH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, Boer A, Moore N, Klungel OH, Pariente A. Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Mar 1;26(3):285-93.

Borges MC, Santos LP, Zago AM, da Silva BG, da Silva SG, de Mola CL. Socioeconomic development of cities and risk factors for non-communicable diseases: a comparative study across Brazilian state capitals. *J Public Health (Oxf)*. 2016 Jan 19.

Borghesi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, Cipriano G Jr. Current trends in reducing cardiovascular disease risk factors from around the world: focus on cardiac rehabilitation in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(5):536-42.

Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. Rev Bras Hipertens. 2009 Oct;16(4):215-220.

Brasil. Decreto nº 5.090, de 20 de maio de 2004. Regulamenta a Lei nº 10.858, de 13 de abril de 2004. E institui o programa “Farmácia Popular do Brasil”, e dá outras providências.

Brasil. dos Ministérios E. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. Rev Saúde Pública. 2009 Feb;43(1).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília, 2008. 897 p., il. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

Brasil. Portaria nº 184, de 3 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil.

Brasil. Portaria nº 3.219, de 20 de outubro de 2010. Amplia a cobertura do Programa Farmácia Popular do Brasil – Aqui tem Farmácia Popular.

Brasil. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos e determina que os órgãos e entidades do Ministério da Saúde, cujas ações se relacionem com o tema objeto da Política aprovada, promovam a elaboração ou a readequação de seus planos, programas, projetos e atividades na conformidade das diretrizes, prioridades e responsabilidades nela estabelecidas.

Brasil. Portaria nº 491, de 9 de março de 2006. Dispõe sobre a expansão do Programa “Farmácia Popular do Brasil”.

Brasil. Portaria nº 947, de 26 de abril de 2010. Amplia a cobertura do Programa Farmácia Popular do Brasil – Aqui tem Farmácia Popular.

Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation. 1998 Apr 14;97(14):1411-20.

Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet. Med. 2009;26:142–148.

Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001 Feb 13;103(6):904-12.

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease The Framingham Study. *Ann. Epidemiol.* 1992 Jan 1;2(1-2):23-8.

Chan AW, Quinn MJ, Bhatt DL, Chew DP, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Mortality benefit of beta-blockade after successful elective percutaneous coronary intervention. *JAAC*. 2002 Aug 21;40(4):669-75.

Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators, Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996;335:1001–9.

Chor D, Alves MGM, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MDC, et al. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Rev Saúde Pública* 2013;47(Supl 2):27-36.

Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Lotufo PA, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127382.

Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J*. 2013 Aug 1;34(38):2940-8.

Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, Levitan EB, Rosenson RS, Banach M, Kent ST, Derose SF, Zhou H, Safford MM, Muntner P. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation*. 2015 Dec 9:CIRCULATIONAHA-115.

Cole JÁ, Smith SM, Hart N, Cupples ME. Systematic Review of the Effect of Diet and Exercise Lifestyle Interventions in the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:ID232351.

Coutinho T, Goel K, de Sá DC, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):1877-86.

Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1381-95.

Dal Pizzol TS, Trevisol DJ, Heineck I, Flores LM, Camargo AL, Koenig A, et al. Adherence to essential medicines in cities from three Brazilian states. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(4):827-836.

Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2017;24(9):962–970.

Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 1;106(11):1594-601.

Ergatoudes C, Thunström E, Rosengren A, Björck L, Boström KB, Falk K, Fu M. Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT)–guidelines adherence and outcome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 17;16(1):226.

Erllichman J, Kerbey AL, James WPT. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 1: the impact of physical activity on cardiovascular disease and all-cause mortality: an historical perspective. *Obes Ver*. 2002;3:257-271.

Escosteguy CC, Portela MC, Lima SML, Ferreira VMB, Vasconcellos MTL, Brito C. Utilização de diretrizes clínicas em cardiologia na saúde suplementar no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54(5):400-405.

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease:

randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.

Fauler J. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs in coronary artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009 Dec;3(6):465-78.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47 Suppl 2:63-71.

Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010 Jul 1;4(3):e171-81.

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.

Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998 Jan 20;97(2):155-60.

Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willet WC, Hu FB. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61-67.

Gaglia Jr MA, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 Nov;18(6):505-13.

Ghisi GLdeM, dos Santos RZ, Aranha EE, Aranha EE, Nunes AD, Oh P, Benetti M, Grace SL. Perceptions of barriers to cardiac rehabilitation use in Brazil. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:485-491.

Gibbons RJ, Miller TD. Optimal Medical Therapy for Known Coronary Artery Disease: A Review. *JAMA cardiology*. 2017 Sep 1;2(9):1030-5.

Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Gadsbøll N, Buch P, Friberg J, Rasmussen S, Køber L, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C. Long-term

compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006 Jan 6;27(10):1153-8.

Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, Ley K. Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2007;4(3):131–140.

Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. *Lancet.* 2017; 390:1151-1210.

Go AS, Bansal N, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Iribarren C, Hsu CY, Hlatky MA, ADVANCE Study Investigators. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *JACC.* 2011 Oct 4;58(15):1600-7.

Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H. Current Smoking, Smoking Cessation, and the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2301-2305.

Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1983 Jul 1;143(7):1366-74.

Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, Samesima N, Bittencourt MS, Pereira AC, Lotufo PA, Bensenor IM. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics.* 2013;68(3):431-4.

Graham I, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:S1–S113.

Guerra Jr AA, Acúrcio FA, Gomes CAP, Miralles M, Girardi SN, Werneck GAF, et al. Availability of essential drugs in two regions of Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(3):168–175.

Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *JACC*. 2009 Jun 9;53(23):2129-40.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

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.

Hoang V, Alam M, Addison D, Macedo F, Virani S, Birnbaum Y. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Coronary Artery Disease without Heart Failure in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Apr 1;30(2):189-98.

Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–305.

Iser BP, Malta DC, Duncan BB, de Moura L, Vigo A, Schmidt MI. Prevalence, correlates, and description of self-reported diabetes in brazilian capitals - results from a telephone survey. *PLoS One*. 2014 Sep 25;9(9):e108044.

Jackevicius CA, Cox JL, Carreon D, Tu JV, Rinfret S, So D, et al. Long-term trends in use of and expenditures for cardiovascular medications in Canada. *CMAJ*. 2009 Jul 7;181(1-2):E19-28.

Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(4):1006-1010.

Kannel WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J*. 1987 Oct 1;114(4):918-25.

Keenan J. Improving adherence to medication for secondary cardiovascular disease prevention. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2017 Jun;24(3_suppl):29-35.

Khan BV, Navalkar S, Khan QA, Rahman ST, Parthasarathy S. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *JACC*. 2001 Nov 15;38(6):1662-7.

Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur. Heart J*. 2014 Sep 29;35(46):3267-76.

Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(41):3198-205.

Kooy K, Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22: 613–626.

Kweon S, Sohn MK, Jeong JO, Kim S, Jeon H, Lee H, et al. Quality of Life and Awareness of Cardiac Rehabilitation Program in People With Cardiovascular Diseases. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(2):248-256.

Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women: the Framingham Offspring Study. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 1996 Dec 1;16(12):1509-15.

Lembo G, Morisco C, Lanni F, Barbato E, Vecchione C, Fratta L, Trimarco B. Systemic Hypertension and Coronary Artery Disease: The Link. *Am J Cardiol* 1998;82:2H–7H.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.

Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med*. 1992;22:465-86.

Lima RC, Kubrusly LF, Nery ACS, Pinheiro BB, Brick AV, Souza DSR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Cirúrgia de Revascularização Miocárdica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(supl5):1-20.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1988.

Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998;339:1349–57.

Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):568-76.

Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2820-3.

Lotufo PA. Cardiovascular diseases in Brazil: premature mortality, risk factors and priorities for action. Comments on the preliminary results from the Brazilian National Health Survey (PNS). *Sao Paulo Med J*. 2015 Mar-Apr;133(2):69-72.

Lotufo PA. Cardiovascular secondary prevention in primary care setting: an immediate necessity in Brazil and worldwide. *Sao Paulo Med J*. 2017; 135(5):411-2.

Lotufo PA. Increasing obesity in Brazil: predicting a new peak of cardiovascular mortality. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*. 2000; 118(6):161-162.

Lotufo PA. New findings about atherosclerosis in Brazil from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2016;134(3):185-186.

Lutgens E, Daemen MJ. HMG-CoA reductase inhibitors: lipid-lowering and beyond. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2004 Oct 31;1(2):189-94.

Machado IE, Lana FC, Felisbino-Mendes MS, Malta DC. Factors associated with alcohol intake and alcohol abuse among women in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013 Jul;29(7):1449-59.

Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF. 7^a Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):1-03.

Malta DC, Iser BP, Santos MA, Andrade SS, Stopa SR, Bernal RT, Claro RM. Lifestyles in Brazilian capitals according to the National Health Survey and the Surveillance System for Protective and Risk Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Vigitel), 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(Suppl 2):68-82.

Mannsverk J, Wilsgaard T, Njolstad I, Hopstock LA, Lochen ML, Mathiesen EB, Thelle DS, Rasmussen K, Bonna KH. Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromsø Study. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2011;19(5):927–934.

Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Feb;23(2):112-119.

Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, DeMaria AN, Guarini G, Huqi A, Morrone D, Patel MR, Weintraub WS. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link!. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11;60(11):951-956.

Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil [Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil]. *Rev. bras. ativ. fís. saúde*. 2001;6(2):5-18.

Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015 Jul 24;386(9990):281-91.

Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK, Baloch K, Ho PM, Rumsfeld JS, Peterson ED. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:175–181.

Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreao RV, Dantas EM, Oliveira I. Aferições e exames clínicos realizados

nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun 1;47(suppl. 2):54-62.

Molina MD, Faria CP, Cardoso LD, Drehmer M, Velasquez-Meléndez JG, Gomes AL, Melere C, Diniz MD, Sichieri R, Benseñor IJ. Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Development of a food frequency questionnaire. *Rev Nutri*. 2013 Apr;26(2):167-76.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J*. 2006 Nov 2;27(23):2763-74.

Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodae G, Dadgarmoghaddam M. Atherogenic Index of Plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:240.

Nunes MA, de Mello Alves MG, Chor D, Schmidt MI, Duncan BB. Cross-cultural adaptation of CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised Version) for the portuguese in Longitudinal Study Of Adult Health (ELSA) [Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule— Revised Version) para o português no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA)]. *Revista HCPA*. 2012; 31:487–490.

O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Rev. esp. cardiol*. 2008 Jan 1;61(3):299-310.

Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol*. 2004 Oct 31;57(10):1096-103.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

Pego-Fernandes PM, Gaiotto FA, Guimarães-Fernandes F. Coronary artery bypass graft: state of the art. *Rev Med (São Paulo)*. 2008 abr.-jun.;87(2):92-98.

Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, Leite CM, Pimentel RA, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA. Delineamento e implementação do biobanco do ELSA-Brasil: estudo prospectivo na população brasileira. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun 1;47(suppl. 2):72-8.

Peters SA, Singhatheh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016 May 1;248:123-31.

Piegas LS, Timerman A, Nicolau JC, Mattos LA, Rossi Neto JM, Feitosa GS, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2004;84 (supl IV):1-86.

Pipe AL, Papadakis S, Reid RD. The role of smoking cessation in the prevention of coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2010 Mar 1;12(2):145-50.

Previdelli AN, Andrade SC, Pires MM, Ferreira SR, Fisberg RM, Marchioni DM. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. *Rev Saude Publica*. 2011; 45(4): 794-798.

Reuter H, Markhof A, Scholz S, Wegmann C, Seck C, Adler C, et al. Long-term medication adherence in patients with ST- elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 890–898.

Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation* 2016;133:422-433.

Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014 Oct 21;12:182.

Sadeghi M, Pourmoghaddas Z, Hekmatnia A, Sanei H, Tavakoli B, Tchernof A, Roohafza H, Sarrafzadegan N. Abdominal fat distribution and serum lipids in

patients with and without coronary heart disease. *Arch Iran Med.* 2013 Mar 1;16(3):149.

Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, Bensenor IM. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(1):53-64.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44(1):68-75.

Sheppard RJ, Schiffrin EL. Inhibition of the renin–angiotensin system for lowering coronary artery disease risk. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Apr 30;13(2):274-9.

Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *JACC.* 2006 May 16;47(10):2130-9.

Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation.* 1998 Nov 10;98(19):2088-93.

Sun C, Zhang H, Zheng Z. Efficacy of b-blocker therapy for secondary prevention for patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Curr Opin Cardiol* 2016, 31:654–661.

Trialists CT. 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 Nov 19;376(9753):1670-81.

Walters P, Barley EA, Mann A, Phillips R, Tylee A. Depression in primary care patients with coronary heart disease: baseline findings from the UPBEAT UK study. *PLoS One*. 2014 Jun 12;9(6):e98342.

Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Mattos LA, Berwanger O, Andrade JP. Use of evidence-based interventions in acute coronary syndrome-Subanalysis of the ACCEPT registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Apr;102(4):319-26.

Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol*. 2001 Jan 15;87(2):129-35.

Zago AC, Sousa AGMR, Sousa JE. Evolução da Intervenção Percutânea para o Tratamento da Doença Coronária Multiarterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:250-260.

Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2008 Oct 1;64(10):999.