

Seguimento de dois anos de pacientes com doença arterial coronariana crônica em um centro especializado no Brasil: O registro CIC

Resumo

Contexto: A incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) crônica pode variar significativamente entre os países. Apesar de populoso, o Brasil é geralmente sub-representado em registros internacionais.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo descrever a qualidade do cuidado e a incidência em 2 anos do desfecho composto de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral ou morte, e fatores associados ao prognóstico em pacientes com DAC crônica em um centro de saúde público terciário no Brasil.

Métodos: Foram incluídos e seguidos pacientes com pelo menos uma das características: procedimentos de revascularização prévios, antecedente de IAM ou estenose > 50% em pelo menos uma artéria coronária epicárdica.

Resultados: De julho de 2017 a junho de 2018, 625 participantes foram inscritos. Características basais predominantes: 207 (33,1%) mulheres, idade média de $65,5 \pm 9,6$ anos, 304 (48,6%) tiveram diabetes, 517 (83,1%) hipertensão, 391 (62,6%) tiveram IAM prévios, 440 tiveram algum procedimento de revascularização, 160 não tinham revascularização ou IAM prévios. Em um seguimento mediano de 881 dias (IQR: 613-1071), ocorreram 37 (7,05%) desfechos compostos primários. Após ajustes, idade (HR 1,37 a cada 5 anos, 95%CI 1,08 - 1,74), acidente vascular cerebral prévio (HR 8,30, 95%CI 3,07 - 22,45) e LDL-colesterol (HR 1,19 por 10 mg/dL, 95%CI 1,08 - 1,31) foram independentemente associados com o desfecho primário. Os participantes experimentaram alívio dos sintomas de angina baseados na escala da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) (respectivamente admissão vs. seguimento): 65,7% vs. 81,7% foram assintomáticos, 13% vs. 7,2% CCS 1, 17,1% vs. 8,3% CCS 2, 4,2% vs. 2,9% CCS 3 ou 4 ($p < 0,001$). A análise de objetivos terapêuticos identificou melhor qualidade da prescrição médica, definida pelo uso de inibidores do sistema renina-angiotensina associados a estatina e qualquer antitrombótico: 65,8% vs. 73,6% ($p < 0,001$), comparando admissão com seguimento. Por outro lado, não houve melhora no LDL-colesterol ou no controle da pressão arterial.

Conclusão: Este estudo mostra que pacientes com DAC crônica tiveram uma incidência em 2 anos do desfecho composto primário de 7,05% e a redução do LDL-colesterol foi o único fator de risco modificável associado com piores prognósticos.

Palavras-Chave: Doença arterial coronariana, LDL-colesterol, angina, qualidade do cuidado

Introdução

Das 55,9 milhões de mortes em todo o mundo em 2017, 17,8 milhões foram devidas a doenças cardiovasculares, principalmente doenças arteriais coronarianas e cerebrovasculares¹. No Brasil, elas perfazem quase um terço do total de mortes². Embora as taxas de mortalidade brasileiras para doença arterial coronariana (DAC) sejam semelhantes àsquelas dos EUA e do Reino Unido, as enormes diferenças na saúde pública, produto interno bruto, prevalência de fatores de risco e outras características regionais podem representar desafios únicos para seu manejo adequado³.

O Brasil tem participado de registros internacionais de DAC, embora com menos participantes do que o esperado para o tamanho de sua população^{4,5}. Conseqüentemente, a caracterização de pacientes brasileiros com DAC é insatisfatória. Sociedades brasileiras cardiovasculares e outros pesquisadores também reconhecem essa lacuna e já publicaram alguns de seus dados, porém pontos chave ainda faltam⁶⁻⁹. Dentre esses, estão os resultados desses pacientes a médio e longo prazo. Por exemplo, o maior registro feito com pacientes brasileiros com DAC, o Registro da Prática Clínica em Pacientes de Alto Risco Cardiovascular (REACT) apenas recentemente publicou resultados de um ano, relatando incidência de morte de 4,92%.

Portanto, buscamos contribuir com a caracterização de pacientes com DAC no Brasil. O objetivo deste estudo é relatar a incidência em 2 anos de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), ou acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes brasileiros com DAC. Como objetivo secundário, buscamos identificar determinantes prognósticos e avaliar o uso de medicamentos e o controle de fatores de risco nesses pacientes.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado na comissão de ética e pesquisa da instituição sob o SDC 4371/16/037 e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre esclarecido.

Métodos

Este é um relatório do seguimento de 2 anos de um registro observacional prospectivo. O registro está em andamento e este relatório se refere a esse período de tempo. Objetivamos estar em conformidade às diretrizes STROBE¹⁰.

O estudo foi conduzido em um centro terciário de referência para pacientes cardiopatas de alta complexidade e alto risco. Esses pacientes têm cobertura do sistema público de saúde e procedem, principalmente, do estado de São Paulo, bem como de outras regiões do país. Entre janeiro de 2016 e julho de 2018, inscrevemos pacientes com DAC estável que estavam sendo acompanhados em nosso ambulatório. Os pacientes deveriam ter uma história prévia de cirurgia de revascularização miocárdica, intervenção coronária percutânea ou lesões arteriais coronárias documentadas de > 50% para serem elegíveis. Nesta análise, não incluímos pacientes com síndromes coronárias agudas. Entretanto, esses pacientes estariam elegíveis para inclusão após a alta se fossem acompanhados no ambulatório.

Nesta investigação, o diagnóstico de diabetes baseou-se na presença de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% ou no uso de medicamentos antidiabéticos. Pacientes hipertensos foram definidos como aqueles em uso de qualquer agente anti-hipertensivo.

Coleta de dados e resultados

A coleta de dados foi padronizada e os pacientes foram avaliados no início do estudo e em cada ano subsequente. O seguimento foi feito pessoalmente, sempre que possível, ou via contato telefônico, quando não.

O desfecho primário foi uma composição de morte, IAM ou AVC. Não houve comissão de adjudicação do evento. Em vez disso, contamos com registros médicos e manifestações dos pacientes. Dado que o centro é referência para o tratamento de DAC, muitos dos pacientes foram tratados em nossas instalações. Quando não fossem, eram solicitados a trazer registros médicos de outros provedores. A verificação do óbito foi feita em bancos de dados governamentais. Desfechos secundários incluíram incidência de morte ou de IAM e composição de morte e IAM.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas pela média e desvio padrão (DP). Variáveis discretas foram apresentadas como valores absolutos e percentuais. Este é um registro em andamento de pacientes com DAC, sem tamanho pré-definido do estudo.

Desfechos primários e secundários são relatados como curvas de Kaplan-Meier em 2 anos e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. As razões de risco (RR) dos fatores de prognóstico foram estimadas pelo modelo de risco proporcional de Cox. Análise multivariada foi realizada pela metodologia de regressão logística stepwise-backwards com um valor-p para remover de 0,05. Todos os fatores com valor-p < 0,10 na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado inicial. Variações em parâmetros clínicos e laboratoriais entre avaliações foram analisadas com testes de McNemar, McNemar-Bowker ou T de Student, conforme adequado. As análises foram realizadas com auxílio do software R (versão 4.1.0)¹¹.

Resultados

Entre 1 de julho de 2017 e 30 de junho de 2018, 625 participantes com DAC documentada foram inscritos no registro e as características basais estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características basais

	Geral (n=625)
Mulheres, n	207 (33,1%)
Idade, anos	65,5 (±9,6)
IMC, kg/m ²	28,1 (±4,8)
IAM prévio, n	391 (62,6%)
CRM prévia, n	202 (32,4%)
ICP prévia, n	296 (47,4%)
AVC prévio, n	33 (5,3%)
DAP, n	34 (5,4%)
IAM, AVC ou revascularização prévios, n	543 (86,9%)
Sem revascularização, n	160 (25,6%)
Hipertensão, n	517 (83,1%)
Diabetes, n	304 (48,6%)
Insuficiência renal crônica, n*	205 (34,7%)
Fração de ejeção < 40%, n	110 (24,8%)

Insuficiência renal crônica: RFGe por Cockcroft-Gault < 60ml/min.

IMC = índice de massa corpórea; IAM = infarto do miocárdio; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; AVC = acidente vascular cerebral; DAP = doença arterial periférica.

Transcorrido um tempo mediano de 881 dias (IQR: 613-1071), 553 pacientes foram reavaliados. A Tabela 2 compara o uso de medicamentos na admissão e durante o seguimento. Não houve diferença significativa na prescrição geral de antitrombóticos (96,6% para 95,3%, $p=0,32$). O uso de estatinas diminuiu (96,6% para 93,7%, $p=0,02$). Por outro lado, a prescrição de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) aumentou (69,4% para 79,7%, $p<0,001$). O uso de antidiabéticos orais (metformina e sulfonilureias) também aumentou (36,7% para 43,9%, $p<0,001$; 18,3% para 22,4%, $p=0,01$, respectivamente). Não houve diferença na prescrição de insulina (11,2% para 13,4%, $p=0,11$) e o uso de outros antidiabéticos orais, como inibidores do cotransportador sódio potássio 2 (SGLT2), agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e glitazonas, foi muito baixo (0,2% vs 0,4%, 0,4% vs 0%, 1,1% vs 1,1% and 1,3% vs 1,4%, respectivamente).

Tabela 2. Medicamentos na admissão e no seguimento

	Admissão (n = 553)	Seguimento (n = 553)	Valor-p
AAS	516 (93,3%)	491 (88,8)	<0,001
Inibidores P2Y12	133 (24,1%)	62 (11,2)	<0,001
Anticoagulante oral	28 (5,1%)	34 (6,1%)	0,21
Qualquer antitrombótico	534 (96,6%)	527 (95,3%)	0,32
Estatina	534 (96,6%)	518 (93,7%)	0,02
Ezetimibe	15 (2,7%)	10 (1,8%)	0,33
Fibratos	31 (5,6%)	25 (4,5%)	0,42
IECA ou BRA	384 (64,9%)	441 (79,7%)	<0,001
Beta-bloqueadores	492 (89,0%)	468 (84,6%)	<0,001
Bloqueadores de canal de cálcio	208 (37,6%)	227 (41,0%)	0,09
Nitratos	163 (29,5%)	116 (21,0%)	<0,001
Ivabradina	2 (0,4%)	3 (0,5%)	1,0
Trimetazidina	5 (0,9%)	6 (1,1%)	1,0
Metformina	203 (36,7%)	243 (43,9%)	<0,001
Sulfonilureas	101 (18,3%)	124 (22,4%)	0,01
Insulina	62 (11,2%)	74 (13,4%)	0,11
Combinação (IECA ou BRA + estatina + qualquer antitrombótico)	364 (65,8%)	407 (73,6%)	<0,001

Considerando a prescrição combinada de medicamentos com benefício cardiovascular reconhecido na população com DAC (IECA ou BRA associado a estatina mais pelo menos um antitrombótico), uma proporção maior de pacientes se encontravam em tratamento medicamentoso otimizado no seguimento comparado à admissão: 65,8% para 73,6%, $p < 0,001$.

A Tabela 3 descreve os principais achados físicos e laboratoriais na população do estudo, na admissão e no seguimento. As médias de pressão arterial sistólica (PAS) e LDL colesterol pioraram no seguimento, assim como o alcance das metas terapêuticas estabelecidas, de acordo com as diretrizes nacionais (Figura 1). Entretanto, houve um aumento no número de pacientes sem angina ($p < 0,001$) e no número de pacientes usando uma combinação de IECA ou BRA, estatina e qualquer antitrombótico ($p < 0,001$). Apenas 31,3% dos pacientes tiveram LDL abaixo de 70 mg/dL após o seguimento (32,6% na admissão, $p = 0,74$). A Figura 2 mostra melhora no controle de sintomas, especialmente por conta de aumento de indivíduos assintomáticos.

Tabela 3. Achados clínicos na admissão e no seguimento

	Admissão (n = 553)	Seguimento (n = 553)	Valor-p
Angina por intensidade, n			< 0,001
- Sem angina	358 (66%)	445 (82%)	
- CCS 1	71 (13%)	39 (7%)	
- CCS 2	93 (17%)	45 (8%)	
- CCS 3 ou 4	23 (4%)	16 (3%)	
Pressão arterial sistólica, mmHg	130,0 ($\pm 18,7$)	133 ($\pm 21,3$)	< 0,01
Pressão arterial diastólica, mmHg	77,8 ($\pm 9,6$)	79,0 ($\pm 11,7$)	0,05
Frequência cardíaca, bpm	67,4 ($\pm 8,7$)	68,8 ($\pm 9,6$)	< 0,05
Colesterol sérico, mg/dL	160,0 ($\pm 41,2$)	165 ($\pm 48,1$)	< 0,05
Colesterol LDL, mg/dL	88,8 ($\pm 33,9$)	92,9 ($\pm 39,9$)	< 0,05
Colesterol HDL, mg/dL	44,7 ($\pm 11,7$)	43,8 ($\pm 11,5$)	< 0,05
Triglicérides, mg/dL	133,0 ($\pm 78,1$)	138 ($\pm 84,0$)	0,20
Glicose, mg/dL	135,0 ($\pm 59,7$)	135,0 ($\pm 52,6$)	0,95

Após um período de seguimento médio de 881 dias, 37 eventos foram registrados para o desfecho primário (Tabela 4). A incidência de morte, IAM ou AVC em 2 anos foi 7,05%. Na análise não ajustada (Tabela 5), idade (RR 1,58 a cada 5 anos, IC 95% 1,35 - 1,85), AVC prévio (RR 3,11, IC 95% 1,38 - 7,00), LDL colesterol (RR 1,20 a cada 10 mg/dL de aumento, IC 95% 1,11 - 1,30) e colesterol total (RR 1,14 a cada 10 mg/dL, IC 95% 1,07 - 1,22) foram associados a

um aumento do desfecho primário. Após ajustes, idade (RR 1,61 a cada 5 anos, IC 95% 1,32 - 1,97), AVC prévio (RR 3,65, IC 95% 1,48 - 9,00) e LDL colesterol (RR 1,23 a cada 10 mg/dL, IC 95% 1,14 - 1,33) foram associados de maneira independente ao desfecho primário (Figura 3).

Tabela 4. Incidência em 2 anos de morte, IAM ou AVC

	Eventos	Incidência em 2anos (IC 95%)	2 anos livre de evento (IC 95%)
Morte, IAM ou AVC	37	7,05% (4,81 - 9,23)	93,0% (90,8 - 95,2)
Morte ou IAM	35	6,67% (4,49 - 8,80)	93,3% (91,2 - 95,5)
Morte	31	5,87% (3,83 - 7,87)	94,1% (92,1 - 96,2)

Tabela 5. Estimativas ajustadas e não ajustadas de regressão de Cox para fatores de risco preditos

	Não ajustadas		Ajustadas	
	Razão de risco [IC 95%]	Valor-p	Razão de risco [IC 95%]	Valor-p
Sexo feminino	0,97 [0,52;1,80]	0,93		
Idade, a cada 5 anos	1,58 [1,35;1,85]	< 0,005	1,61 [1,32; 1,97]	< 0,001
IMC, a cada 5 kg/m ²	0,83 [0,60;1,16]	0,28		
IAM prévio	1,40 [0,74;2,67]	0,30		
CRM prévia	1,79 [1,00;3,20]	0,05		
ICP prévia	0,72 [0,40;1,30]	0,28		
AVC prévio	3,11 [1,38;7,00]	0,01	3,65 [1,48; 9,00]	< 0,001
DAP	0,30 [0,04;2,17]	0,23		
Diabetes	0,88 [0,49;1,58]	0,67		
Fração de ejeção, a cada 5%	0,90 [0,79;1,02]	0,10		
Angina	1,04 [0,57;1,89]	0,90		
Hipertensão	1,50 [0,59;3,81]	0,39		
FC, a cada 10 bpm	0,79 [0,55;1,15]	0,22		
LDL colesterol , a cada 10 mg/dL	1,20 [1,11;1,30]	< 0,001	1,23 [1,14;1,33]	< 0,001
HDL colesterol , a cada 10 mg/dL	1,06 [0,80;1,41]	0,69		
Colesterol total, a cada 10 mg/dL	1,14 [1,07;1,22]	< 0,001		
Triglicérides, a cada 10 mg/dL	0,98 [0,94;1,03]	0,41		

Figura 1. Número de pacientes que atingiram metas terapêuticas

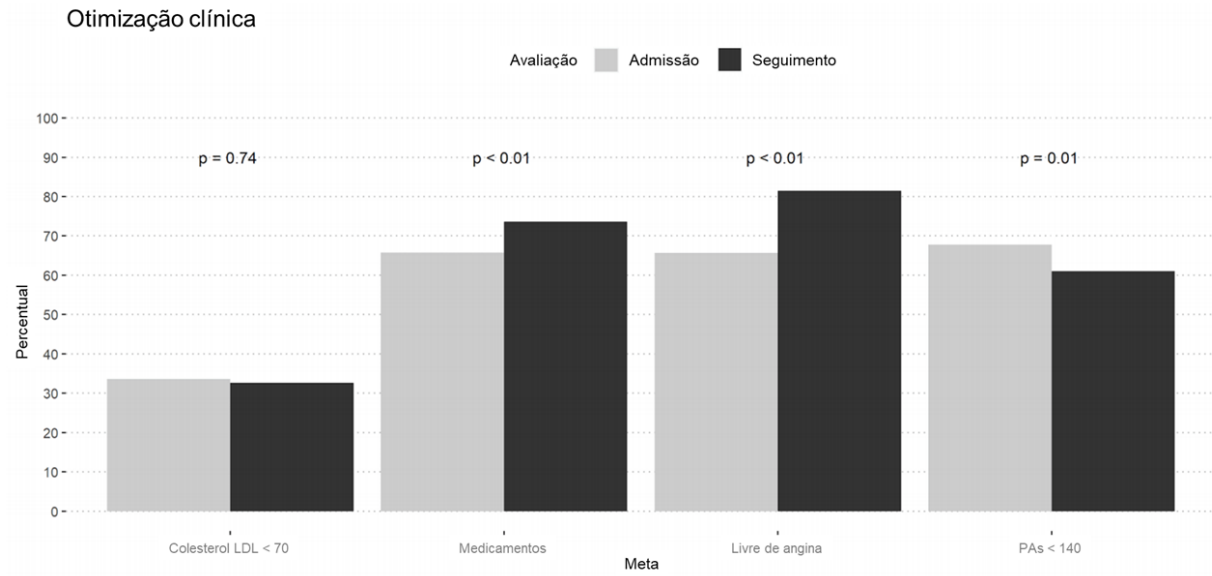
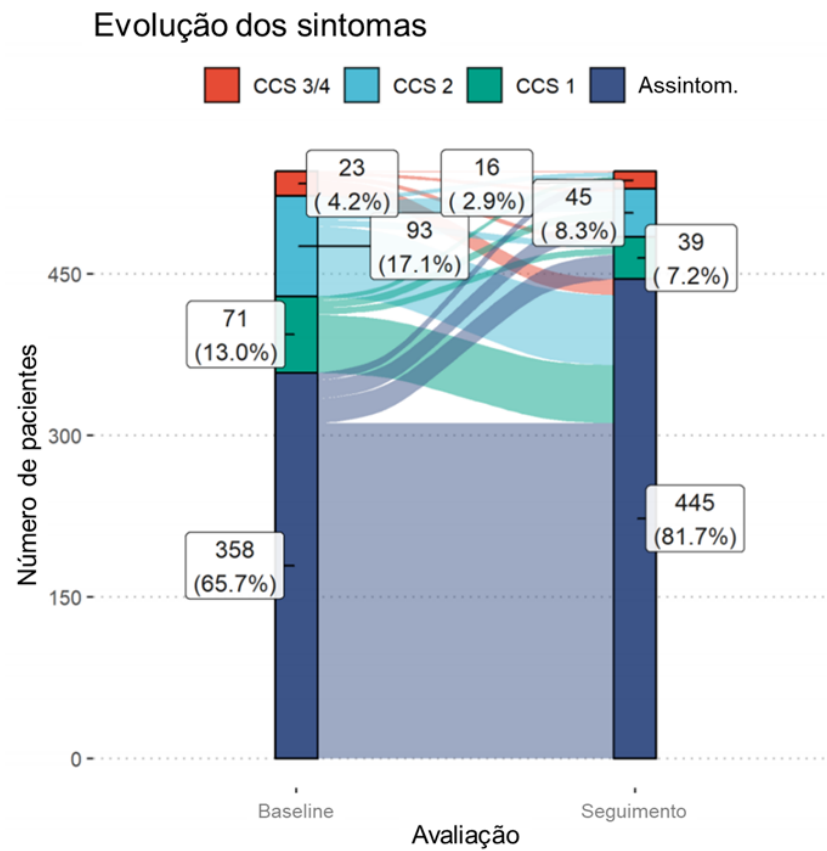


Figura 2. Classificação da angina na admissão e no seguimento

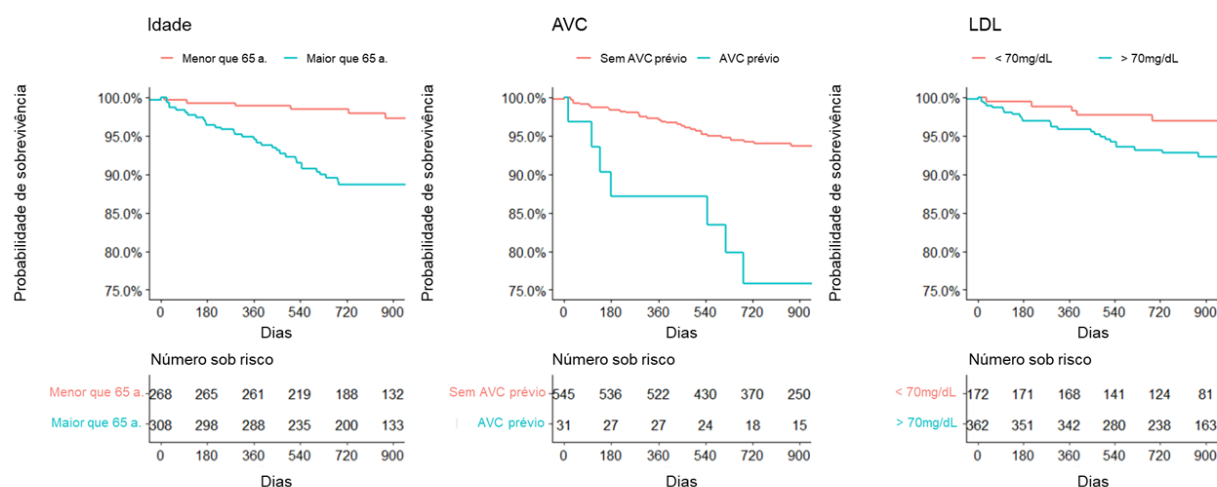


Discussão

Até o momento, este é um dos maiores registros de DAC elaborados no Brasil envolvendo pacientes estáveis. De maneira geral, identificamos uma incidência de morte, IAM ou AVC em 2 anos de 7,05%. Os principais fatores de risco associados foram idade, AVC prévio e LDL colesterol elevado.

Apesar de esforços em contrário, registros internacionais podem sobre ou subrepresentar países e regiões^{4,12}. Portanto, estudos como este são valiosos para melhor entender a carga da DAC tanto regionalmente como no mundo.

Figura 3. Fatores prognósticos independentes



Neste estudo, identificamos que apesar de uma alta taxa de prescrição de estatinas, menos de um terço dos pacientes tinham colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL e menos de 10% tinham níveis abaixo de 50 mg/dL.

O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA), um registro populacional que envolve diversas regiões do país, relatou que 9,4% dos participantes com alto risco para doença coronária tinham LDL colesterol inferior a 70 mg/dL⁸. O registro REACT, outro registro brasileiro multicêntrico de pacientes de alto risco para doença aterosclerótica e com aterosclerose manifesta também relatou que > 90% de seus participantes em prevenção secundária tinham LDL colesterol > 50mg/dL⁶. Esses dados sugerem que a maioria dos pacientes não atingem a meta definida em diretrizes para o LDL colesterol de 50-55 mg/dL¹³⁻¹⁵. Quando consideramos o

não-HDL colesterol, ainda menos pacientes (16,7%) atingem a meta definida em diretrizes de 80 mg/dL¹³.

Isso é alarmante, dado que tanto o nosso quanto estudos prévios demonstraram que níveis elevados de LDL colesterol estão associados a eventos cardiovasculares^{16,17}. Estudos anteriores estimaram que a redução de cada 1mmol/L (aproximadamente 38 mg/dL) no LDL colesterol promove uma redução de 22% na incidência de eventos cardiovasculares importantes¹⁶. Como comparativo, estimamos um aumento de 20% no risco a cada 10 mg/dL - um efeito estimado maior. Além disso, identificamos que poucos pacientes receberam prescrição de ezetimibe (<5%) e nenhum paciente estava em uso de inibidores de PCSK-9. Ezetimibe foi proposto como medicamento de segunda linha para aqueles que não atingem níveis adequados de colesterol LDL^{13,15}. Atribuímos isso ao fato de que esses medicamentos não são distribuídos pelo sistema público de saúde, do qual a maioria dos brasileiros (e de fato, nossos participantes) dependem. Acreditamos que incluir esses medicamentos no sistema público de saúde seria uma maneira efetiva de melhorar a qualidade do cuidado dos pacientes com DAC.

Em nosso estudo, houve piora do controle do LDL colesterol e do colesterol total durante o seguimento ($p<0,05$). Apesar disso, a magnitude da elevação é pequena do ponto de vista clínico (aumento de 4,1 mg/dL no colesterol LDL e 5mg/dL no total). O mesmo foi observado na pressão arterial sistólica (aumento de 3 mmHg no seguimento). Essa piora no controle de comorbidades ocorreu apesar de uma alta taxa de prescrição de estatina (acima de 90% na admissão e no seguimento) e um aumento na prescrição de IECA ou BRA ($p<0,001$). Houve também um aumento na prescrição de antidiabéticos orais, o que não resultou em melhora do controle glicêmico. Esses dados podem denotar pouca aderência ao tratamento.

É possível também que uma redução do LDL colesterol seja um marcador de maior aderência do paciente. Muitos estudos demonstraram que a aderência do paciente é um fator prognóstico importante e ela foi até mesmo cunhada como “a próxima fronteira na melhoria de qualidade”¹⁸⁻²⁰. Relatórios anteriores estimam que a não-aderência aumenta a incidência de eventos cardiovasculares importantes em cerca de 18%²⁰. Embora não tenhamos avaliado formalmente, é possível interpretar uma correlação entre níveis baixos de LDL colesterol e aderência a estatinas (e talvez ao tratamento como um todo). De fato, pesquisas anteriores

demonstraram que pelo menos 30% dos brasileiros com doenças crônicas não transmissíveis podem ser não-aderentes e que os latinoamericanos tendem ser menos aderentes que os norte-americanos^{21,22}. Como a não aderência pode estar relacionado a questões do sistema de saúde e relacionadas aos provedores, investigações adicionais podem ter impacto em políticas públicas de saúde. De maneira interessante, houve melhora no controle da angina. O número de pacientes sem angina aumentou ($p < 0,001$) e todas as outras classes funcionais tenderam a uma redução.

O registro *Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease* (CLARIFY), um registro contemporâneo internacional da doença arterial coronária, relatou uma incidência em 5 anos de morte cardiovascular, IAM ou AVC de 9,5%²³. O registro *REduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH), um registro internacional maior, porém ligeiramente mais antigo, relatou uma taxa em 1 e 3 anos de evento de morte vascular, IAM ou AVC de 4,5% e 11,6%, respectivamente para o subgrupo DAC²⁴. O registro REACT relatou mortalidade em 1 ano de 4,9%. Comparações diretas entre os estudos são de difícil interpretação por conta de diferenças nos critérios de inclusão, população, prazo e fatores de risco analisados.

Ainda assim, nossos resultados parecem estar em linha com os registros internacionais, e ligeiramente melhores do que o nacional. Todavia, todos os estudos relataram que resultados variam significativamente de acordo com a região geográfica, o que ressalta a importância de estudos regionais e da representação adequada em estudos internacionais para melhor compreensão da carga da aterosclerose no âmbito global^{6,23,24}.

Demonstrou-se que a doença polivascular é um importante fator prognóstico de risco, tanto na síndrome coronária aguda quanto na crônica globalmente^{12,25}. AVC prévio na nossa população denota doença aterosclerótica polivascular, dado que todos os pacientes tinham DAC pelo critério de inclusão. Em nossa população, AVC prévio foi o fator de risco mais fortemente associado, representando uma estimativa de aumento da incidência de evento de quase 4 vezes. Todavia, AVC prévio e doença arterial periférica tiveram prevalência muito baixa em nossa coorte: 5,3% e 5,4%, respectivamente. Esses valores são mais baixos do que os reportados em outros estudos e podem indicar um grau de subdiagnóstico^{6,12,26}.

Tipicamente, reduções na fração de ejeção ventricular esquerda, IAM prévio e doença renal crônica são marcadores de pior prognóstico em pacientes com DAC^{23,27}. Em nosso estudo, não observamos essa correlação prognóstica. A ausência de correlação pode ser explicada, em parte, pelo pequeno número de pacientes com essas comorbidades e pelo tempo de seguimento mediano de 2 anos com baixo número de eventos observados na nossa população.

Nosso estudo tem diversas limitações. Primeiramente, foram incluídos apenas pacientes de um centro especializado, portanto não se pode afirmar que seja uma amostra representativa da população com DAC no Brasil. Além disso, embora esse seja um dos maiores registros de DAC no país, ainda é relativamente pequeno em comparação com outros registros internacionais. O baixo número de eventos (n=37) também limita análises mais acuradas de subgrupos e fatores de risco. Por fim, não houve um comitê de adjudicação de eventos formal - confiou-se no relato dos pacientes, em registros médicos e em dados administrativos sempre que possível. Assim, alguns eventos podem ter passado despercebidos.

Conclusão

Em conclusão, demonstramos que pacientes com DAC em nosso centro apresentaram uma incidência em 2 anos de morte, AVC ou IM de 7,05%, o que está de acordo com grandes registros internacionais. Também identificamos o colesterol LDL como o principal fator de risco modificável e um possível alvo valioso para melhoria adicional na saúde.

Referências

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20:116-128. doi:10.1590/1980-5497201700050010
3. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease: Analysis of Data From the World Health Organization and Coronary Artery Disease

- Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6). doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
4. Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):797-806. doi:10.1002/clc.22730
 5. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151(4):786.e1-786.e10. doi:10.1016/j.ahj.2005.11.004
 6. Silva PGM de B e, Berwanger O, Precoma DB, et al. Avaliação do Seguimento de 1 Ano dos Pacientes Incluídos no Registro da Prática Clínica em Pacientes de Alto Risco Cardiovascular (REACT). *Arq Bras Cardiol*. Published online December 7, 2020. doi:10.36660/abc.20190885
 7. Paez RP, Hossne Junior NA, Santo JA do E, et al. Coronary Artery Bypass Surgery in Brazil: Analysis of the National Reality Through the BYPASS Registry. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(2):142-148. doi:10.21470/1678-9741-2018-0313
 8. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, 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):568-576. doi:10.1016/j.jacl.2015.12.029
 9. Mattos LAP e. Rationality and methods of ACCEPT registry - Brazilian Registry of Clinical Practice in Acute Coronary Syndromes of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):94-99. doi:10.1590/S0066-782X2011005000064
 10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
 11. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.*; 2020. <https://www.R-project.org/>

12. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *J Am Med Assoc.* 2010;304(12). doi:10.1001/jama.2010.1322
13. Prêcoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* Published online 2019. doi:10.5935/abc.20190204
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* Published online August 31, 2019:ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
17. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(3):296-307. doi:10.1177/2047487319882154
18. Baroletti Steven, Dell'Orfano Heather. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2010;121(12):1455-1458. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904003
19. Heidenreich PA. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. *Am J Med.* 2004;117(2):130-132. doi:10.1016/j.amjmed.2004.03.007
20. Kumbhani DJ, Steg PhG, Cannon CP, et al. Adherence to Secondary Prevention Medications and Four-year Outcomes in Outpatients with Atherosclerosis. *Am J Med.* 2013;126(8):693-700.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2013.01.033
21. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2016;50:10s. doi:10.1590/s1518-8787.2016050006150

22. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PhG, et al. Predictors of Long-term Adherence to Evidence-based Cardiovascular Disease Medications in Outpatients With Stable Atherothrombotic Disease: Findings From the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):721-727. doi:10.1002/clc.22217
23. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2020;41(3):347-356. doi:10.1093/eurheartj/ehz660
24. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas J-L, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318-2326. doi:10.1093/eurheartj/ehp355
25. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30(5):1195-1202. doi:10.1093/eurheartj/ehp099
26. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010;15(4):259-265. doi:10.1177/1358863X10373299
27. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-1838. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1017