

Colesterol Não Controlado em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave Acompanhados em um Programa de Avaliação da Saúde no Brasil

Uncontrolled Cholesterol in Individuals with Severe Hypercholesterolemia in a Health Evaluation Program in Brazil

Raul D. Santos,^{1,2} Nea Miwa Kashiwagi,¹ Fernando Yue Cesena,^{3,4} Silvia Regina Lamas Assis,¹ Josué Nieri,¹ Carlos Andre Minanni,¹ Marcelo Franken,¹ Otavio Berwanger^{1,5}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Cenocor,⁴ Guarulhos, SP – Brasil

George Institute for Global Health UK,⁵ Londres – Reino Unido

Resumo

Fundamento: Indivíduos com hipercolesterolemia grave (HG) são considerados sob alto risco de desenvolverem aterosclerose e devem ser intensivamente tratados com medicamentos hipolipemiantes, visando uma redução nos níveis de LDL-Colesterol $\geq 50\%$ e uma meta < 70 mg/dL.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo avaliar o controle dos níveis de colesterol em indivíduos com HG (LDL-C ≥ 190 mg/dL ou 160-189 mg/dL usando medicamentos hipolipemiantes) acompanhados em um programa de avaliação da saúde.

Métodos: Foram avaliados 55 000 indivíduos, dos quais 2214 (4%) apresentavam HG, e 1016 (45,8%) foram submetidos a avaliações repetidas. O alcance das metas de LDL-C foi o desfecho primário do estudo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A idade média ($\pm$ DP) foi $44,9 \pm 8,8$ anos; 84,2% dos participantes eram do sexo masculino, e 0,5% relataram infarto do miocárdio prévio. A concentração média de LDL-C foi $203,0 \pm 22,0$ mg/dL, e apesar de 62,5% dos pacientes terem referido dislipidemia, somente 19% estavam usando drogas hipolipemiantes (5,9% nos casos de LDL-C ≥ 190 mg/dL). Durante um seguimento de $4,1 \pm 2,8$ anos, o uso de medicamentos hipolipemiantes aumentou de 18,1% para 48,4% ($p < 0,00001$); de 5,9% para 45,4% naqueles com LDL-C ≥ 190 mg/dL ($p < 0,00001$), embora 31% dos casos com LDL-C 160-189 mg/dL terem interrompido o uso desses fármacos. No geral, observou-se uma redução média de 26,7% nos níveis de LDL-C ($p < 0,0001$). Reduções $\geq 50\%$ no LDL-C foram alcançadas por 19,2%, 19,1%, e 19,7 % de todos os indivíduos, e naqueles com LDL-C > 190 mg/dL e 160-189 mg/dL, respectivamente. Somente 3,1% atingiram concentrações de LDL-C < 70 mg/dL (2,7% naqueles com LDL-C ≥ 190 e 5,3% naqueles com 160-189 mg/dL).

Conclusões: Uma séria lacuna foi encontrada entre as recomendações de tratamento e a realidade em indivíduos com elevado risco aterosclerótico por HG.

Palavras-chave: Colesterol; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas; Hipercolesterolemia.

Abstract

Background: Individuals with severe hypercholesterolemia (SH) are considered at high atherosclerosis risk and should be intensively treated with lipid-lowering drugs aiming for an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ and a goal of < 70 mg/dL.

Objectives: This study aimed to evaluate cholesterol control in individuals with SH (LDL-C ≥ 190 mg/dL or 160-189 mg/dL using lipid-lowering drugs) followed in a health evaluation program.

Correspondência: Raul D. Santos •

Hospital Israelita Albert Einstein - Avenida Albert Einstein, 627/701. CEP 05651-901, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rauldsf@gmail.com

Artigo recebido em 26/02/2024, revisado em 04/07/2024, aceito em 14/08/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240116>

Methods: 55,000 individuals were evaluated, of which 2,214 (4%) had SH, and 1,016 (45.8%) had repeated assessments. Achievement of recommended LDL-C goals was the primary study endpoint. A p-value < 0.05 was considered significant.

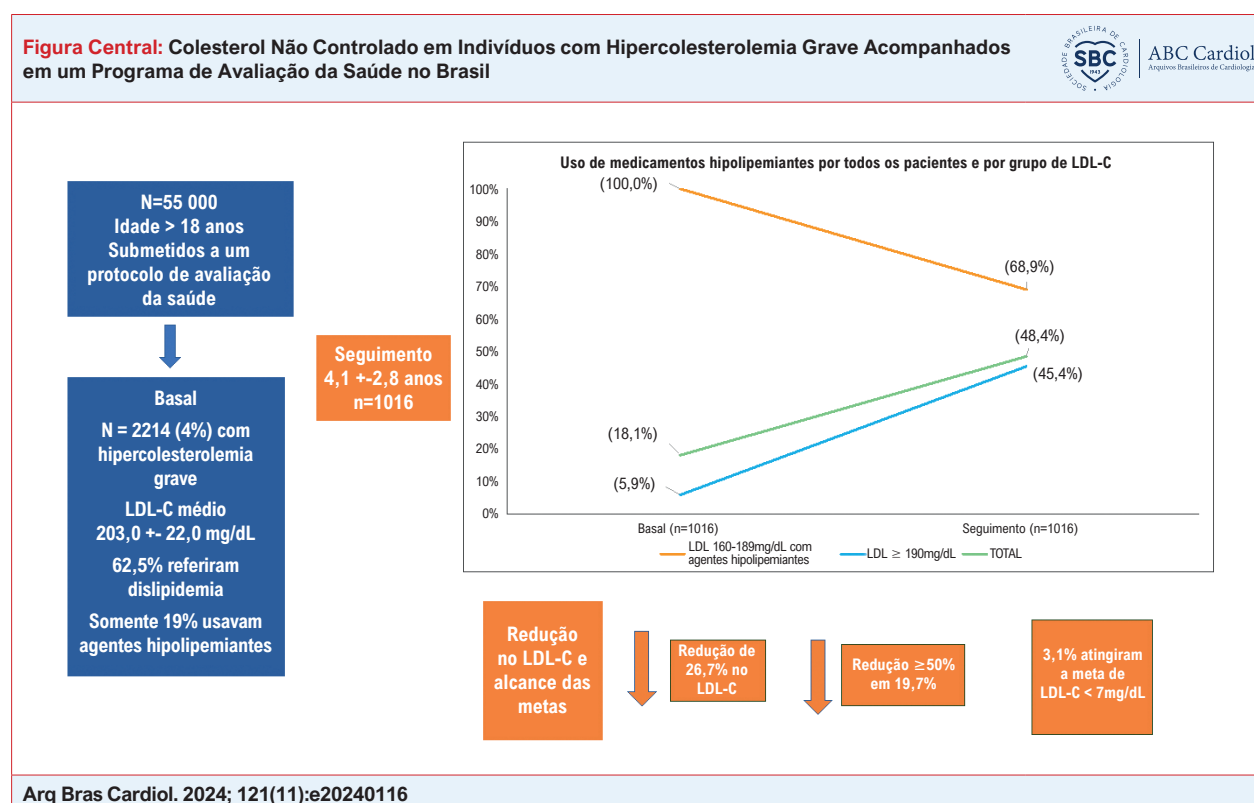
Results: Mean age ($\pm$ SD) was 44.9 ± 8.8 years, 84.2% were men, and 0.5% reported previous myocardial infarction. Mean LDL-C was 203.0 ± 22.0 mg/dL, and although 62.5% referred dyslipidemia, only 19% were using lipid-lowering drugs (5.9% in cases with LDL-C ≥ 190 mg/dL). During a 4.1 ± 2.8 -year follow-up, use of lipid-lowering drugs increased from 18.1% to 48.4% ($p < 0.00001$), 5.9% to 45.4% in those with LDL-C ≥ 190 mg/dL ($p < 0.00001$) though 31% of cases with LDL-C 160-189 mg/dL stopped taking medications. Overall, there was a mean 26.7% reduction in LDL-C ($p < 0.0001$), and LDL-C reductions $\geq 50\%$ were attained in 19.2%, 19.1%, and 19.7% of all individuals, and in those with LDL-C > 190 mg/dL and 160-189 mg/dL respectively. Only 3.1% reached LDL-C < 70 mg/dL (2.7% in those with LDL-C ≥ 190 and 5.3% in those with 160-189 mg/dL).

Conclusions: A serious gap was found between treatment recommendations and reality in individuals at high atherosclerosis risk due to SH.

Keywords: Cholesterol; Heart Disease Risk Factors; Hypercholesterolemia.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Colesterol Não Controlado em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave Acompanhados em um Programa de Avaliação da Saúde no Brasil



Ausência de controle dos níveis de colesterol na hipercolesterolemia grave.

Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é a principal causa de morte no Brasil.¹ O LDL-colesterol (LDL-C) plasmático é um fator de risco causal para DCVA.²⁻⁴ A determinação das concentrações do LDL-C é, portanto, uma ferramenta essencial para estimar o risco de DCVA e implementar terapias preventivas. Adultos com hipercolesterolemia grave (HG), definida como LDL-C ≥ 190 mg/dL, são classificados como indivíduos com alto risco de DCVA independentemente de outras condições de risco, e as diretrizes recomendam terapia com agentes hipolipemiantes e mudanças no estilo de vida para prevenir o início de DCVA. Para esses indivíduos, diretrizes dos EUA,

Brasil e Europa recomendam uma redução nos níveis de LDL-C de pelo menos 50%, com metas de LDL-C < 70 mg/dL nas duas últimas diretrizes.²⁻⁴ Além disso, concentrações persistentes de LDL-C entre 160 e 189 mg/dL estão associadas a um risco elevado de DCVA ao longo da vida, são consideradas potenciadores do risco, e favorecem o início da terapia com estatina.^{2,5}

Programas de avaliação ou *checkups* de saúde têm como objetivo identificar fatores de risco para DCVA e encaminhar os indivíduos à assistência médica adequada quando necessária.⁶ Nós detectamos previamente uma importante lacuna na percepção do risco para DCVA, no manejo dos níveis de colesterol, e consciência sobre a hipercolesterolemia

familiar em indivíduos com HG submetidos à avaliação de rotina.⁷ Esses achados complementaram outra observação mostrando uma percepção inadequada do risco global de DCVA por indivíduos em risco que possam ter consequências deletérias para o controle de fatores de risco e prevenção de DCVA.⁸ A falta de controle adequado dos fatores de risco ou estado da doença, e a ausência de adesão às recomendações após os programas de *checkup* é um desafio para os programas de medicina preventiva⁶ e precisa ser abordada. O objetivo deste estudo foi gerar evidência de mundo real (EMR) sobre a eficácia do controle do LDL-C de acordo com diretrizes recentes em indivíduos com HG submetidos a avaliações repetidas em um programa de avaliação de saúde de rotina. O desfecho primário foi o alcance das metas de LDL-C recomendadas para esses indivíduos em alto risco (redução $\geq 50\%$ e/ou LDL-C < 70 mg/dL).

Métodos

Este estudo consiste em uma avaliação retrospectiva de dados coletados prospectivamente de adultos submetidos a um protocolo de avaliação de rotina do estado de saúde em um ambulatório de um hospital terciário em São Paulo, Brasil. A maioria dos participantes trabalharam em empresas que ofereciam avaliações rotineiras de saúde a seus empregados. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética (CAAE número 25772619.0000.00.0071), e se obteve dispensa do termo de consentimento. Este estudo foi financiado pelo laboratório Amgen Brasil, e a fonte financiadora não participou da coleta, análise, e interpretação dos dados, conclusões do estudo, ou elaboração do manuscrito.

Os critérios de inclusão foram a) indivíduos com idade ≥ 18 anos com HG definida como LDL-C ≥ 190 mg/dL ou b) LDL-C entre 160 e 189 mg/dL naqueles usando medicamentos hipolipemiantes, acompanhados no ambulatório entre outubro de 2004 e novembro de 2019. O protocolo de avaliação de saúde consistiu em exame clínico (uso de questionários para DCVA prévia e seus fatores de risco, pressão arterial, diabetes, dislipidemia, e medicamentos para seus controles), e exames laboratoriais em jejum como descrito anteriormente.^{7,9} Um relatório de avaliação foi enviado ou para os participantes ou para o médico ocupacional da empresa quando disponível, e os participantes foram convidados para uma segunda entrevista com médicos examinadores para discutir os resultados do teste. Os participantes foram aconselhados e encaminhados para um especialista em caso de resultados anormais. Normalmente, nenhum medicamento foi prescrito pelo médico que realizava o *check-up*. Os seguintes parâmetros foram extraídos do prontuário médico eletrônico: idade, sexo, índice de massa corporal, presença de fatores de risco para DCVA tais como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo atual, história familiar de doença arterial coronariana (DAC) precoce (< 55 em mulheres e < 65 anos em homens), síndrome metabólica definida de acordo com a Federação Internacional do Diabetes,⁴ e DAC definida como infarto do miocárdio, angina ou revascularização. Os dados sobre perfis lipídicos em jejum (colesterol total, LDL-C e triglicerídeos) também foram coletados.

Dos indivíduos avaliados em mais de uma ocasião, foram coletadas informações sobre o uso ou não de drogas hipolipemiantes e o alcance de metas de LDL-C de acordo com recomendações, isto é, porcentagem de indivíduos com LDL-C < 100 mg/dL, < 70 mg/dL, e < 50 mg/dL durante o seguimento.^{3,4} Além disso, foram determinadas as mudanças médias de porcentagem no LDL-C desde a primeira avaliação e a porcentagem dos indivíduos que se mantiveram uma redução $\geq 50\%$ nos níveis de LDL-C a partir do basal, como recomendado por diretrizes²⁻⁴ para indivíduos em alto risco para DCVA. Para pacientes com mais de uma avaliação, dados da última visita foram considerados para análise.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; dados contínuos com distribuição gaussiana são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP), dados não gaussianos são apresentados como mediana (intervalo interquartil), e variáveis categóricas são apresentadas como frequências relativas e absolutas.

Para a análise, os indivíduos foram primeiramente categorizados e agrupados de acordo com os valores de LDL-C durante o acompanhamento como > 100 , 100-70, < 70 -50, e < 50 . Análise descritiva foi usada, e os grupos foram comparados pelo teste t de Student pareado. Os dados categóricos foram comparados usando o teste do qui-quadrado ou o teste de exato de Fisher. Modelos de regressão logística *stepwise* univariada e multivariada foram usados para avaliar a associação das variáveis clínicas de interesse com terapia com medicamentos hipolipemiantes na última avaliação clínica durante o seguimento. Um p-valor bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises foram realizadas usando o software R versão 4.1.1 (R Foundation).

Resultados

A Figura 1 ilustra o fluxograma da seleção e categorização dos pacientes. Um total de 55000 indivíduos foram avaliados, dos quais 2214 (4%) apresentavam HG, e 1016 (45.8%) foram avaliados mais de uma vez. A Tabela 1 apresenta características clínicas e laboratoriais de indivíduos na avaliação basal (n=2214), com 86,4% dos pacientes apresentando níveis de LDL-C ≥ 190 mg/dL e 13,6% 160-189 mg/dL com agentes hipolipemiantes. A maioria dos pacientes era de jovens do sexo masculino; praticamente um a cada dez pacientes apresentava síndrome metabólica ou era fumante, e menos de 1% referiu DAC prévia. Embora 62,5% dos pacientes tenham relatado diagnóstico de dislipidemia, somente 19% estavam usando drogas hipolipemiantes, com 5,9% nos casos com LDL-C ≥ 190 mg/dL.

A Tabela 2 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com avaliações repetidas (n=1016). Como o esperado, esses indivíduos apresentaram características similares a do grupo todo. Durante o acompanhamento, somente cinco (0,5%) indivíduos desenvolveram eventos cardiovasculares. A Figura 2 mostra o uso de terapia com medicamentos hipolipemiantes de acordo com os critérios de dislipidemia durante o acompanhamento de $4,1 \pm 2,8$

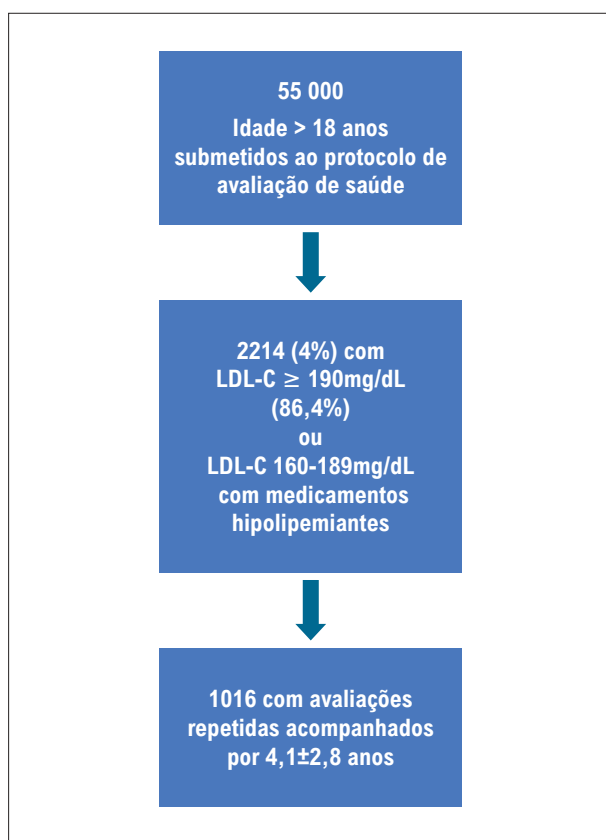


Figura 1 – Fluxograma da seleção e categorização dos pacientes.

anos. O uso desses agentes aumentou 2,7 – 7,7 vezes, respectivamente, na população total e naqueles com LDL-C ≥ 190 mg/dL (teste do qui-quadrado, $p < 0,00001$ vs. basal para ambos). Por outro lado, 31% dos casos com LDL-C de 160-189 mg/dL e terapia prévia com hipolipemiantes interromperam o uso de medicamentos durante o seguimento.

A Tabela 3 apresenta mudanças nos níveis de LDL-C durante o seguimento; no geral, observou-se uma redução média de 26,7% nos níveis de LDL-C ($p < 0,0001$). Reduções $\geq 50\%$ no LDL-C foram alcançadas em 19,2% de todos os indivíduos, 19,1% em indivíduos com LDL ≥ 190 mg/dL e 19,7% daqueles com LDL 160-189 mg/dL em uso de medicamentos hipolipemiantes no basal.

A Figura 3 mostra as porcentagens de indivíduos que atingiram metas de LDL-C < 100 mg/dL, < 70 mg/dL, e < 50 mg/dL em todos os pacientes e nos subgrupos com HG. A maioria dos indivíduos não alcançaram as metas recomendadas pelas diretrizes.^{3,4}

As Tabelas 4 e 5 mostram associações univariada e multivariada das variáveis clínicas com o uso de terapia medicamentosa hipolipemiante na última visita. Idade mais avançada, diagnóstico prévio de hipertensão ou dislipidemia, um número maior de consultas, e um período mais longo de acompanhamento foram independentemente associados com o uso de terapia hipolipemiante.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com hipercolesterolemia grave na avaliação basal (n=2214)

	Total (n=2214)	LDL-C $\geq$ 190 mg/dL (n=1913)	LDL-C 160-189 mg/dL com agentes hipolipemiantes (n=301)
Idade (anos)	44,9 $\pm$ 8,8	44,2 $\pm$ 8,6	49,1 $\pm$ 8,9
Sexo masculino n (%)	1,864 (84,2)	1,620 (84,7)	244 (81,1)
Hipertensão, n (%)	299 (13,5)	228 (11,9)	71 (23,6)
Tabagismo, n (%)	256 (11,6)	220 (11,5)	36 (12)
Diabetes, n (%)	59 (2,7)	28 (1,5)	31 (10,3)
Síndrome metabólica, n (%)	218 (10,0)	180 (9,6)	38 (13,1)
Dislipidemia relatada n (%)	1383 (62,5)	1132 (59,2)	251 (83,4)
DAC n (%)	21 (0,9)	10 (0,5)	11 (3,7)
Total Colesterol total (mg/dL)	281,0 $\pm$ 28,0	286,0 $\pm$ 26,0	249,0 $\pm$ 17,0
LDL-Colesterol (mg/dL)	203,0 $\pm$ 22,0	207,0 $\pm$ 19,0	172,0 $\pm$ 8,0
HDL-Colesterol (mg/dL)	47,0 $\pm$ 11,0	47,0 $\pm$ 11,0	47,0 $\pm$ 11,0
Triglicerídeos (mg/dL)	148,0 (26,0-1176,0)	148,0 (26,0-1176,0)	143,0 (47,0-671,0)

Valores de triglicerídeos apresentados em mediana e intervalo interquartil;
DAC: doença arterial coronariana.

Discussão

Foi encontrado um hiato significativo no controle do LDL-C neste grupo de indivíduos com HG e de alto risco para DCVA submetidos a pelo menos uma avaliação de saúde de rotina (Figura Central). Esse hiato persistiu por um período médio de 4,1 anos de acompanhamento em que avaliações repetidas foram realizadas. Vale ressaltar que oito em 10 indivíduos persistiram com concentrações elevadas de LDL-C, e somente 19,2% alcançaram a redução recomendada de pelo menos 50% no LDL-C e 3,1% a meta de LDL-C < 70 mg/dL. Daqueles com LDL-C ≥ 190 mg/dL, 55% persistiram sem uso de medicamentos hipolipemiantes apesar das claras recomendações de diretrizes sobre seu uso.²⁻⁴ Ainda, praticamente três em 10 indivíduos com LDL-C 160-189 mg/dL no basal interromperam a terapia farmacológica.

A redução de LDL-C está entre as medidas preventivas mais importantes para mitigar o risco de DCVA. Indivíduos com HS são considerados em risco mais elevado ao longo da vida mesmo sem outros fatores de risco ou manifestações clínicas prévias de aterosclerose.²⁻⁴ Considerando esse risco, as diretrizes indicam uma redução robusta nos níveis de LDL, isto é, de pelo menos 50% dos níveis basais, e documentos

Artigo Original

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos submetidos a avaliações repetidas

	Total (n=1016)	LDL-C ≥ 190 mg/dL (n=884)	LDL-C 160- 189 mg/dL com agentes hipolipemiantes no basal (n=132)
Idade (anos)	44,4 ± 8,0	43,8 ± 7,7	48,1 ± 8,4
Sexo masculino n (%)	899 (88,5)	786 (88,9)	113 (85,6)
Hipertensão, n (%)	122 (12,0)	97 (11,0)	25 (18,9)
Tabagismo, n (%)	109 (10,7)	94 (10,7)	15 (11,4)
Diabetes, n (%)	21 (2,1)	12 (1,4)	9 (6,8)
Síndrome metabólica, n (%)	73 (7,3)	61 (7,0)	12 (9,3)
Dislipidemia relatada n (%)	631 (62,1)	526 (59,5)	105 (79,5)
DAC n (%)	5 (0,5)	3 (0,3)	2 (1,5)
Total Colesterol total (mg/dL)	280,0 ± 26,0	284,0 ± 23,0	248,0 ± 16,0
LDL-Colesterol (mg/dL)	202,0 ± 20,0	206,0 ± 17,0	173,0 ± 8,0
HDL-Colesterol (mg/dL)	47,0 ± 10,0	47,0 ± 10,0	47,0 ± 11,0
Triglicerídeos (mg/dL)	147,0 (26,0-1176,0)	148,0 (26,0-1176,0)	133,0 (55,0-412,0)

Valores de triglicerídeos apresentados em mediana e intervalo interquartil;
DAC: doença arterial coronariana.

brasileiros e europeus recomendam a manutenção de valores de LDL-C abaixo de 70mg/dL. Para isso, além das mudanças no estilo de vida, recomenda-se terapia farmacológica com altas doses de estatinas de alta potência. Contudo, considerando as altas concentrações de LDL-C nos indivíduos deste estudo, terapias combinadas com ezetimibe, ácido bempedoico ou inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9), anticorpos monoclonais ou pequenos RNA de interferência (siRNA), pode ser necessária para se atingir as metas de LDL-C. De fato, sugeriu-se recentemente que terapias combinadas reduzem os níveis de colesterol, atingindo-se as metas de LDL-C em indivíduos em risco alto ou muito alto para DCVA.¹⁰ Tal recomendação deriva de evidência robusta de que estatinas, ezetimibe e inibidores monoclonais da PCSK9 reduzem DCVA e que tal efeito depende da redução dos níveis de LDL-C.^{11,12}

A HG pode indicar a presença de formas genéticas de dislipidemias, como a hipercolesterolemia familiar e a hipercolesterolemia poligênica. Evidência recente indica que um histórico genético comprovado para dislipidemias está associado com risco mais alto de DCVA em comparação a indivíduos em que variantes genéticas não são encontradas e similarmente apresentam níveis elevados de LDL-C. Isso provavelmente ocorre devido à exposição prolongada a níveis muito altos de LDL-C, principalmente nos casos de HG.^{13,14}

Anteriormente, em um grupo menor de indivíduos com HG derivada da mesma população de que se originaram, Santos et al.⁷ encontraram, em uma avaliação transversal, baixo conhecimento sobre HG e suas consequências, como início precoce de aterosclerose, necessidade de farmacoterapia para reduzir os níveis de LDL-C, e rastreamento em cascata por parentes assintomáticos.

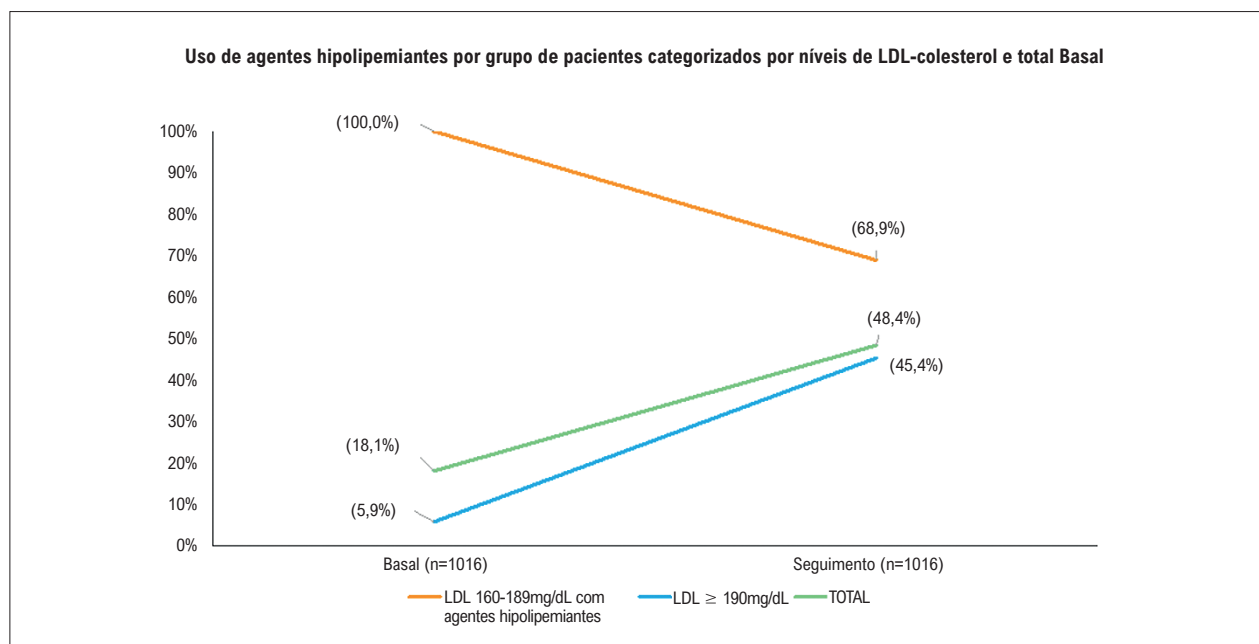


Figura 2 – Uso de agentes hipolipemiantes por grupo de pacientes categorizados por níveis de LDL-colesterol; teste do qui-quadrado, $p < 0,00001$ vs. Basal.

Tabela 3 – Mudanças nas concentrações de LDL-colesterol (LDL-C) durante o seguimento

	Total (n=1016)	LDL-C ≥ 190 mg/dL (n=884)	LDL-C 160-189 mg/dL com com agentes hipolipemiantes no basal (n=132)	p
LDL-C no basal (mg/dL)	202,0±20,0	206,0±18,0	173,0±8,0	< 0,0001 ¹
LDL-C no seguimento (mg/dL)	146,0±46,0	149,0±46,0	132,0±47,0	<0,0001 ¹
Média de mudança (%) no LDL-C	-26,7%	-26,1%	-24%	-

LDL: Lipoproteína de baixa densidade; ¹ teste t pareado.

Evidências dos estudos Da Vinci¹⁵ e Santorini¹⁶ com populações europeias contemporâneas indicam que a maioria dos indivíduos com risco alto ou muito alto persistem com concentrações inadequadas de colesterol. Metas de LDL-C mais rígidas, com diretrizes mais recentes propondo valores ainda mais baixos de LDL-C que no passado,¹⁷ e o baixo uso de terapias combinadas podem justificar esses achados.¹⁵ O atual estudo EMR mostra que o controle inadequado de LDL-C em indivíduos em alto risco no Brasil não é circunstancial, uma vez que os resultados persistem durante avaliações repetidas. Vale destacar que, no basal, apesar de 59% dos indivíduos com LDL-C ≥ 190 mg/dL estudados relataram um diagnóstico prévio de dislipidemia, 94% não estavam usando medicamentos hipolipemiantes. Durante o acompanhamento, o uso desses fármacos subiu para 45%, enquanto todos os pacientes deveriam estar em tratamento segundo as diretrizes. De fato, essa é uma das razões por que 81% dos participantes do estudo não atingiram as metas recomendadas de redução ≥ 50% nos níveis de LDL-C e de 97% deles não mantiveram os níveis de LDL-C abaixo de 70mg/dL. Outro achado importante que pode justificar os resultados no grupo todo e que 31% daqueles com LDL-C 160-189mg/dL em uso de agentes hipolipemiantes no basal interromperam o uso dos medicamentos.

Para modificar os achados negativos deste de outros estudos,¹⁷⁻¹⁹ é essencial identificar possíveis causas para a falta do uso de medicamentos hipolipemiantes. De fato, idade avançada, seguimentos mais longos, um número maior de consultas, e presença prévia de fatores de risco para aterosclerose foram independentemente associados com uso de agentes hipolipemiantes na última consulta do seguimento. Assim, a idade relativamente baixa dos pacientes, a baixa frequência de doença cardiovascular prévia, e de eventos cardiovasculares incidentes durante o acompanhamento, o pequeno número de consultas e a possibilidade de má percepção do risco de DCVA pelos indivíduos estudados podem haver contribuído para o achado. Katz et al.⁸ observaram uma má percepção do alto risco de DCVA em 6544 indivíduos que se submeteram ao

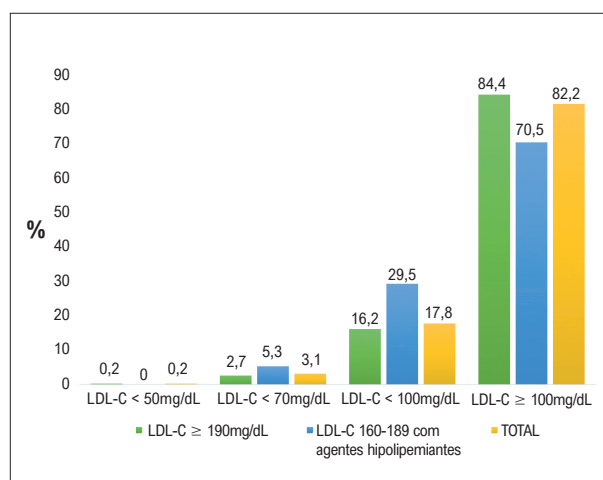


Figura 3 – Porcentagens dos pacientes com hipercolesterolemia grave no basal que atingiram as metas de LDL-colesterol (<100 mg/dL, <70 mg/dL, and < 50 mg/dL).

Tabela 4 – Comparações das variáveis clínicas entre pacientes que usavam medicamentos hipolipemiantes e pacientes que não os usavam na última visita clínica

	Total (n=1016)	Não usavam agentes hipolipemiantes (n=524)	Usavam agentes hipolipemiantes (n=492)	p
Idade (anos) ¹	44,4 ± 8,0	43,1 ± 7,7	45,7 ± 8,0	< 0,0001
Sexo masculino n (%) ²	899 (88,5)	464 (88,5)	435 (88,4)	0,9463
DAC n (%) ³	5 (0,5)	1 (0,2)	4 (0,8)	0,204
Hipertensão n (%) ²	122 (12)	47 (9)	75 (15,2)	0,0021
Diabetes n (%) ²	21 (2,1)	10 (1,9)	11 (2,2)	0,714
Dislipidemia n (%) ²	631 (62,1)	287 (54,8)	344 (69,9)	<0,0001
Tabagismo n (%) ²	109 (10,7)	60 (11,5)	49 (10)	0,4303
Síndrome metabólica n (%) ²	73 (7,3)	40 (7,8)	33 (6,8)	0,547
Número de consultas ¹	1,7 ± 1,2	1,6 ± 1,2	1,8 ± 1,3	0,0025
Intervalo entre a primeira e a última consulta (anos) ¹	4,1 ± 2,8	3,5 ± 2,4	4,8 ± 3,0	< 0,0001

DAC: doença arterial coronariana; ¹Teste t de Student; ²teste do qui-quadrado; ³Teste exato de Fisher.

Tabela 5 – Associações multivariadas das variáveis clínicas com o uso de medicamentos hipolipemiantes na última consulta

Parâmetro	OR (IC95%)	p
Idade (anos)	1,05 (1,03; 1,07)	<0,0001
Diagnóstico de hipertensão	1,72 (1,12; 2,65)	0,0139
Diagnóstico de dislipidemia	2,22 (1,65; 2,99)	<0,0001
Número de consultas	1,21 (1,08; 1,35)	0,0011
Intervalo entre a primeira e a última consulta (anos)	1,15 (1,06; 1,23)	0,0004

Modelo logístico multivariado stepwise; teste Hosmer e Lemeshow: $p = 0,2547$; OR: odds ratio (IC95%: Intervalo de Confiança de 95%).

mesmo protocolo de avaliação. Quando um período de uma vida foi aplicado em vez do período de 10 anos normalmente utilizado para avaliar o risco de DCVA, 91,2% dos pacientes em alto risco foram considerados indivíduos que percebiam mal o risco. Conceição et al.⁶ relataram um agravamento nos fatores de risco para DCVA, exceto na frequência de tabagismo, em indivíduos submetidos a avaliações médicas repetidas, mostrando, claramente, que a detecção dos fatores de risco não é suficiente para reduzir o risco de DCVA. Também é importante esclarecer que médicos no protocolo de avaliação de saúde usualmente não prescrevem medicamentos hipolipemiantes e, na maioria das situações, dão conselhos sobre resultados e os encaminham para atendimento médico próprio. De fato, tempos mais curtos de acompanhamentos e menor número de visitas no programa de avaliação de saúde foram indicadores independentes de falta de uso de hipolipemiantes.

Este estudo tem várias limitações. Primeiro, os participantes do estudo não representam completamente a população brasileira, considerando o alto nível socioeconômico e a predominância de sexo masculino. Contudo, uma avaliação transversal do estudo ELSA-Brasil, um estudo epidemiológico mais amplo realizado com funcionários públicos de seis grandes áreas urbanas brasileiras, também mostrou que, nos indivíduos considerados de alto risco para doenças cardíacas equivalentes à DAC, somente 38,6% apresentavam concentrações de LDL-C de acordo com metas recomendadas.¹⁸ Ainda, recentemente, Machline-Carrion et al.²⁰ e Santo et al.²¹ encontraram lacunas importantes no tratamento adequado com agentes hipolipemiantes na prevenção secundária²⁰ e primária²¹ de pacientes atendidos na atenção primária. Resultados do estudo atual apresentam uma situação preocupante considerando o acompanhamento prospectivo. Segundo, nem todos os indivíduos com HG compareceram em mais de uma visita, mas as características basais daqueles submetidos a uma avaliação não foram diferentes das dos pacientes acompanhados. Terceiro, este relatório retrata um único centro de São Paulo, e pode não representar a realidade de programas similares no país. Finalmente, não foi possível determinar a ocorrência de eventos adversos relacionados à estatina, que poderiam ter levado à não adesão à terapia. Os pontos fortes do estudo são a repetição de um protocolo padronizado durante o acompanhamento e a identificação de fatores de risco para DCVA.

Conclusões

Neste estudo de EMR, encontrou-se um hiato grave e persistente no controle do LDL-C em indivíduos com HG. A idade relativamente baixa dos participantes, e o pequeno número de consultas, a baixa ocorrência de eventos cardiovasculares, e uma má-percepção do risco pode explicar, em parte, os resultados do estudo. Intervenções mais adequadas, consistindo em um maior número de consultas, fontes de telemedicina, e uma abordagem multiprofissional para aumentar a percepção sobre os benefícios do controle da dislipidemia, podem ser necessárias para a prevenção primária de alto risco, como mostrado para indivíduos com DCVA prévia.¹⁷

Agradecimentos

RDS recebe uma bolsa do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, Brasil, (CNPq) #303771/2023-2.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos R, Berwanger O; Obtenção de dados: Kashiwagi NM, Cesena FY, Nieri J, Minanni CA, Franken M, Berwanger O; Análise e interpretação dos dados: Santos R, Kashiwagi NM, Assis SRL; Análise estatística: Assis SRL; Obtenção de financiamento: Berwanger O; Redação do manuscrito: Santos R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Santos R, Cesena FY, Nieri J, Minanni CA, Franken M, Berwanger O.

Potencial conflito de interesse

Raul Santos - Amryt, Amgen, Aché, Astra Zeneca, Esperion, Eli-Lilly, Kowa, Libbs, Novo-Nordisk, Novartis, PTC Therapeutics and Sanofi/Regeneron.

Fernando Yue Cesena - Suporte educacional da Novartis.

Carlos Andre Minanni - Suporte educacional da Novo-Nordisk.

Otavio Berwanger - recebeu subsídios da AstraZeneca, Amgen, Servier, Bristol Myers Squibb, Bayer, Novartis, Pfizer e Boehringer Ingelheim.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Amgen Brasil e parcialmente financiado por CNPq número 303771/2023-2.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein sob o número de protocolo CAAE # 25772619.0000.00.0071. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
5. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL, et al. Long-term Association of Low-density Lipoprotein Cholesterol with Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
6. Conceição RD, Laurinavicius AG, Kashiwagi NM, Carvalho JA, Oliva CA, Santos RD Filho. Check-up and Cardiovascular Risk Progression: Is There a Room for Innovation? *Einstein*. 2015;13(2):196-201. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3216.
7. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):706-12. doi: 10.36660/abc.20190516.
8. Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, et al. Calculated and Perceived Cardiovascular Risk in Asymptomatic Subjects Submitted to a Routine Medical Evaluation: The Perception Gap. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1076-82. doi: 10.1177/2047487314543074.
9. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic Steatosis, Obesity, and the Metabolic Syndrome are Independently and Additively Associated with Increased Systemic Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1927-32. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.228262.
10. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-cholesterol Targets: Lipid-lowering Combination Therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):66. doi: 10.1007/s11886-020-01326-w.
11. Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL Cholesterol-lowering Treatment Beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.
12. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination Lipid-lowering Therapy as First-line Strategy in Very High-risk Patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
13. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
14. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia with Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):390-9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5954.
15. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide Cross-sectional Observational Study of Lipid-modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The Da Vinci Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
16. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment Gaps in the Implementation of LDL Cholesterol Control Among High- and Very High-risk Patients in Europe between 2020 and 2021: The Multinational Observational SANTORINI Study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.
17. Machline-Carrion MJ, Soares RM, Damiani LP, Campos VB, Sampaio B, Fonseca FH, et al. Effect of a Multifaceted Quality Improvement Intervention on the Prescription of Evidence-based Treatment in Patients at High Cardiovascular Risk in Brazil: The BRIDGE Cardiovascular Prevention Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(5):408-17. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0649.
18. 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. doi: 10.1016/j.jacl.2015.12.029.
19. Santos RD. Inadequate Control of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Europe: EUROASPIRE Repeats Itself. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):820-3. doi: 10.1177/2047487319831476.
20. Machline-Carrion MJ, Giroto AN, Nieri J, Pereira PM, Monfardini F, Forestiero F, et al. Assessing Statins Use in a Real-world Primary Care Digital Strategy: A Cross-sectional Analysis of a Population-wide Digital Health Approach. *Lancet Reg Health Am*. 2023;23:100534. doi: 10.1016/j.lana.2023.100534.
21. Santo K, Santos RD, Giroto AN, Nieri J, Monfardini F, Raupp P, et al. Statins Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-based Digitally Enabled Real-world Evidence Cross-sectional Study in Primary Care in Brazil. *J Clin Lipidol*. 2024;18(3):384-93. doi: 10.1016/j.jacl.2024.02.005.

