

## **Adesão medicamentosa em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: Impacto na qualidade de vida após um ano**

**Medication adherence in heart failure with preserved ejection fraction: Impact on quality of life after one year**

**Adherencia medicamentosa en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada: Impacto en la calidad de vida después de un año**

Recebido: 07/03/2025 | Revisado: 14/03/2025 | Aceitado: 14/03/2025 | Publicado: 18/03/2025

**Jones Ramon Nasário da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0904-5681>  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Brasil  
E-mail: [jones.silva@dantepazzanese.org.br](mailto:jones.silva@dantepazzanese.org.br)

**Vitor Latorre Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1514-1079>  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Brasil  
E-mail: [vitor.latorre@dantepazzanese.org.br](mailto:vitor.latorre@dantepazzanese.org.br)

**Sérgio Henrique Simonetti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-8004>  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Brasil  
E-mail: [sergioh@dantepazzanese.org.br](mailto:sergioh@dantepazzanese.org.br)

### **Resumo**

**Introdução:** A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) representa mais de 50% dos casos prevalentes de insuficiência cardíaca (IC) na população mundial. A fisiopatologia desse quadro não está totalmente clara, a falta de acordo em abordagens terapêuticas e avaliação de desfechos clínicos frente a patologia cria uma lacuna notável, exigindo investigações para estratégias de tratamento mais eficazes e direcionadas. **Objetivo:** Avaliar a relação da adesão medicamentosa com qualidade de vida em pacientes com ICFEp com diagnóstico há mais de um ano. **Métodos:** Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de ICFEp há mais de um ano em seguimento ambulatorial. Onde o paciente foi submetido a uma consulta para avaliação da adesão medicamentosa e qualidade de vida. Para avaliação da adesão medicamentosa foi aplicada a Escala de Adesão à Medicação de Morisky (MMAS-8). Já para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o Questionário de Vida com Insuficiência Cardíaca de Minnesota (MLHFQ). Em casos de evento, o paciente apresentava documentação hospitalar para avaliação. **Conclusão:** Os achados deste estudo de coorte retrospectivo contribuem para ampliar o entendimento sobre a ICFEp, especialmente no que diz respeito à relação entre adesão medicamentosa e qualidade de vida. Apesar de a adesão ao tratamento ser um elemento central no manejo da IC, nossos resultados apontam que, na ICFEp, a qualidade de vida é influenciada por múltiplos fatores, incluindo condições clínicas, comorbidades e características socioeconômicas.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca Diastólica; Qualidade de Vida; Adesão Medicamentosa.

### **Abstract**

**Introduction:** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for more than 50% of prevalent heart failure (HF) cases worldwide. The pathophysiology of this condition is not yet fully understood, and the lack of consensus regarding therapeutic approaches and clinical outcome assessment creates a significant gap, requiring further research to develop more effective and targeted treatment strategies. **Objective:** To evaluate the relationship between medication adherence and quality of life in patients with HFpEF diagnosed for more than one year. **Methods:** This is a retrospective cohort study including patients with an HFpEF diagnosis for over one year who were in outpatient follow-up. Patients underwent a consultation to assess medication adherence and quality of life. Medication adherence was evaluated using the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), while quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). In case of an event, patients provided hospital documentation for evaluation. **Conclusion:** The findings of this retrospective cohort study contribute to expanding the understanding of HFpEF, especially with regard to the relationship between medication adherence and quality of life. Although adherence to treatment is a central element in the management of HF, our results indicate that, in HFpEF, quality of life is influenced by multiple factors, including clinical conditions, comorbidities and socioeconomic characteristics.

**Keywords:** Diastolic Heart Failure; Quality of Life; Medication Adherence.

## Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) representa más del 50% de los casos prevalentes de insuficiencia cardíaca (IC) en la población mundial. La fisiopatología de esta condición no está completamente clara, y la falta de consenso sobre enfoques terapéuticos y evaluación de resultados clínicos crea una brecha significativa, lo que requiere investigaciones para desarrollar estrategias de tratamiento más eficaces y dirigidas. Objetivo: Evaluar la relación entre la adherencia medicamentosa y la calidad de vida en pacientes con ICFEP diagnosticados hace más de un año. Métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a pacientes con diagnóstico de ICFEP por más de un año en seguimiento ambulatorio. Los pacientes fueron sometidos a una consulta para evaluar la adherencia medicamentosa y la calidad de vida. La adherencia medicamentosa se evaluó mediante la Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky (MMAS-8), mientras que la calidad de vida se evaluó utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida en la Insuficiencia Cardíaca de Minnesota (MLHFQ). En caso de evento, el paciente presentaba documentación hospitalaria para su evaluación. Conclusión: Los hallazgos de este estudio de cohorte retrospectivo contribuyen a ampliar la comprensión de la ICFEP, especialmente en lo que respecta a la relación entre la adherencia a la medicación y la calidad de vida. Aunque la adherencia al tratamiento es un elemento central en el manejo de la IC, nuestros resultados indican que, en la ICFEP, la calidad de vida está influenciada por múltiples factores, incluidas las condiciones clínicas, las comorbilidades y las características socioeconómicas.

**Palabras clave:** Insuficiencia Cardíaca Diastólica; Calidad de Vida; Adherencia Medicamentosa.

## 1. Introdução

As enfermidades cardiovasculares representam a principal razão de óbitos não apenas no Brasil, mas em escala global. Anualmente, milhares de cidadãos brasileiros perdem suas vidas devido a essas condições de saúde. Algumas patologias cardíacas podem ser identificadas logo nos primeiros anos de vida, como as cardiopatias congênitas, enquanto outras surgem ao longo do curso da vida, dentre elas infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca (IC), essas doenças têm o potencial de impactar tanto o coração quanto os vasos sanguíneos. (Serviços e Informações do Brasil, 2024) Esta última se enquadra como patologia grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas (Rohde et al., 2018).

Conforme os dados de 2018 do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), 1,7% de todas as internações no SUS foram atribuídas à IC, resultando em 200.833 hospitalizações entre 11.843.151 internações por diversas causas. Quando consideradas apenas as hospitalizações por doenças cardiovasculares (1.152.011), a IC representou 17,4% dessas internações (CONITEC, 2022).

Segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca a taxa de sobrevida após 5 anos do diagnóstico pode ser apenas de 35%, com uma prevalência que aumenta à medida que a idade avança (aproximadamente 1% em indivíduos com idades entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com 85 anos ou mais). Estatísticas recentes diferenciam a mortalidade tardia (1 ano) entre os pacientes com IC crônica, classificando-os de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). A taxa mais alta é encontrada em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFer) (8,8%), seguida pela Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi) (7,6%) e pela Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) (6,3%) (Rohde et al., 2018).

A ICFEP representa mais de 50% dos casos prevalentes de IC na população mundial, além disso é a forma mais prevalente de IC em pacientes com mais de 65 anos (Rohde et al., 2018; Pieske et al., 2019) e é estimado que aproximadamente 50% dos 6,5 milhões de indivíduos com IC sejam pacientes que se enquadram na síndrome ICFEP. (Reddy et al., 2018) Vale destacar que conforme o paciente apresente mais comorbidades, o risco de morte em pacientes com ICFEP aumenta, sendo que as taxas de mortalidade apresentam índices superiores aos observados em indivíduos da mesma faixa etária na população em geral (Rohde et al., 2018).

Em contraste com a ICFer, na qual a capacidade de bombeamento do coração encontra-se comprometida, a ICFEP é caracterizada pela preservação da fração de ejeção ventricular esquerda, porém os pacientes manifestam sintomas clínicos de IC, como dispneia, fadiga e limitações no exercício físico (Rohde et al., 2018).

A ICFEP era frequentemente vista como uma condição relativamente "benigna", associada a um prognóstico mais

favorável. No entanto, estudos epidemiológicos têm demonstrado que o desfecho clínico desses pacientes é tão desafiador quanto o daqueles que sofrem de ICFEr ou ICFEi (Pieske et al., 2019).

A fisiopatologia desse quadro não está totalmente clara, especialmente em relação aos mecanismos por trás da disfunção diastólica, remodelação cardíaca e interação com comorbidades. (Pieske et al., 2019) A síndrome ICFEp apresenta dois paradigmas fisiopatológicos, os quais devem ser compreendidos: a elevada pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), associada ou não ao débito cardíaco diminuído em repouso, ou durante atividades físicas, em conjunto com uma FEVE presumivelmente considerada como preservada (igual ou superior a 50% para a maioria dos pesquisadores). (Serviços e Informações do Brasil, 2024; Rohde et al., 2018; CONITEC, 2022) Embora a ICFEp tenha sido considerada com prognóstico relativamente positivo (CONITEC, 2022) e que os mecanismos fisiopatológicos podem ser alvos para tratamento (Bocchi et al., 2009), evidências recentes sugerem implicações clínicas mais complexas (Pieske et al., 2019).

O tratamento, seja ele à base de medicamentos ou não, é essencial para o êxito da terapia recomendada pelos profissionais de saúde. (Gusmão & Mion Junior, 2006) No entanto, dado que engloba comportamentos relacionados à saúde que ultrapassam a mera adesão à prescrição, incluindo aspectos ligados ao sistema de saúde, circunstâncias socioeconômicas e elementos associados ao tratamento, ao paciente e à própria condição médica, a conformidade com o tratamento tem sido extensivamente analisada. A literatura mostra que a baixa adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso é comum em pacientes com depressão, além disso, apresentam maior tendência a adotar hábitos de vida pouco saudáveis, fora que quanto mais grave a dispneia (sintoma comum nos pacientes com ICFEp) piores são os sintomas de depressão e qualidade de vida dos pacientes. Vale lembrar também que na ICFEp, é imprescindível manter a pressão arterial controlada, visto que grande parte dos pacientes com ICFEp são hipertensos. Esses fatores em conjunto impactam diretamente as taxas de morbidade e mortalidade (Pieske et al., 2019).

A adesão medicamentosa em pacientes com IC representa um dos principais desafios para a efetividade do tratamento. Estudos metodológicos que avaliam a adesão frequentemente utilizam inquéritos, entrevistas estruturadas ou semiestruturadas, testes validados, contagem de comprimidos, detecção plasmática de medicamentos e abordagens psicológicas. Esses métodos buscam identificar fatores influentes, que podem ser de ordem individual, familiar, sistêmica ou relacionados ao regime terapêutico (Penaforte, 2022).

Fatores como condições econômicas, cognitivas, sociodemográficas e aspectos relacionados ao sistema de cuidado têm sido amplamente associados à adesão terapêutica. Em estudos como o multicêntrico EMBRACE, conduzido em centros brasileiros, constatou-se que a má adesão ao tratamento foi responsável por 55% dos casos de descompensação da IC. Ademais, pacientes que relataram uso irregular dos medicamentos na semana anterior apresentaram um risco 22% maior de internações, reforçando a importância da adesão medicamentosa na prevenção de eventos adversos e na melhora dos desfechos clínicos (Lima, Barros & Lopes, 2024).

Já em relação a qualidade de vida dos pacientes com IC, é importante ressaltar que o Brasil possui altas taxas de transtornos de ansiedade e depressão, especialmente entre pacientes com IC, onde diagnósticos precisos são complicados devido a sintomas semelhantes. Um estudo recente mostrou que pacientes com ICFEr e ansiedade grave têm qualidade de vida significativamente pior, especialmente se também sofrem de dispneia e foram hospitalizados anteriormente. Surpreendentemente, a depressão não mostrou uma relação direta com a diminuição da qualidade de vida, embora estudos anteriores tenham indicado tal ligação. Além disso, o estudo revelou uma alta prevalência de ansiedade (50%) em comparação com a população geral (9,3%) (ABC Cardiol, 2024). A interação entre doenças cardíacas e distúrbios de humor é bidirecional, pacientes deprimidos têm 1,5 a 2,6 vezes mais chances de desenvolver IC e após diagnosticados, a depressão resulta em um prognóstico mais sombrio, aumentando as taxas de hospitalização e mortalidade. Possíveis explicações para essa ligação incluem fatores biológicos como a dispneia, comportamentais como hábitos de vida não saudáveis e baixa adesão ao

tratamento medicamentoso e não medicamentoso (ABC Cardiol, 2024).

Outro estudo relevante, que avaliou a qualidade de vida em mais de 800 pacientes com diferentes faixas de FEVE, destacou que pacientes com ICFEp apresentaram diferenças significativas, nos escores de qualidade de vida em comparação com outros grupos de ICFEr e ICFEi, no caso melhor qualidade de vida, entretanto o estudo evidenciou que a ICFEp ainda está associada a uma qualidade de vida comprometida (Chen et al., 2019).

A relevância da análise de como a adesão medicamentosa interfere na qualidade de vida reside no fato de que a adesão medicamentosa inadequada está frequentemente associada a desfechos adversos, incluindo piora da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade, como demonstrado em estudos prévios que abordam IC (Bocchi et al., 2009). Portanto este estudo tem como objetivo analisar o impacto da adesão medicamentosa na qualidade de vida de pacientes com ICFEp após um ano de tratamento.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de natureza quantitativa (Pereira et al., 2018) com uso de estatística descritiva com valores de frequências absolutas e frequências relativas porcentuais (Shitsuka et al., 2014) e de análise estatística (Vieira, 2021) para investigar a relação entre adesão medicamentosa e qualidade de vida em pacientes com ICFEp com diagnóstico há mais de um ano.

Foram utilizados os dados de banco de dados do estudo “Características clínicas relacionadas à probabilidade diagnóstica de indivíduos com suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada” que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP com CAAE 76909924.0.0000.5462. O banco de dados foi constituído em ambulatório de medicina personalizada, pioneiro na temática de cuidados aos pacientes com ICFEp no Brasil, situado em um hospital de nível terciário de saúde especializado em cardiologia da cidade de São Paulo.

A população-alvo consistiu em pacientes diagnosticados com ICFEp, que estavam em acompanhamento ambulatorial personalizado há pelo menos um ano em um hospital de nível terciário de saúde especializado em cardiologia da cidade de São Paulo, adultos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com ICFEp e em tratamento direcionado para síndrome há pelo menos um ano que apresentavam dispneia de origem desconhecida, os mesmos eram encaminhados ao ambulatório para investigação, com isso realizavam exames laboratoriais, de imagem e eram examinados pela equipe médica, em seguida assinaram o consentimento livre esclarecido, foram aplicados dois escores para diagnóstico da ICFEp, o H2FPEF e o escore HFA-PEFF, ambos validados pela Sociedade Européia de Cardiologia e Associação Americana do Coração respectivamente, no mesmo momento eram aplicados o MMAS-8, MLHFQ, coletado dados pessoais, socioeconômicos e antecedentes pessoais.

Os critérios de exclusão consideraram pacientes com ICFEr ou ICFEi, pacientes com doenças psiquiátricas graves que possam comprometer a compreensão ou participação no estudo e pacientes com limitações físicas ou cognitivas que impeçam a participação adequada na coleta de dados.

Após o diagnóstico confirmado de ICFEp através dos escores HFAPEFF ou H2FPEF, os pacientes recebiam um tratamento otimizado, retornavam ao ambulatório de medicina personalizada após um ano para realizar o follow up, nesse momento era realizada a consulta para aplicação do 8-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) para mensurar a adesão medicamentosa e Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) para avaliar a qualidade de vida dos pacientes.

Foi utilizada a escala MMAS-8, pois é uma ferramenta validada e amplamente utilizada para medir a adesão terapêutica em pacientes hipertensos ou portadores de outras condições crônicas, consiste em oito itens que avaliam diferentes aspectos do comportamento do paciente em relação à sua medicação. A pontuação na MMAS-8 varia de 0 a 8, com escores

mais altos indicando maior adesão ao tratamento. As pontuações são interpretadas como pontuação de 8 caracteriza adesão perfeita; pontuação de 6 a 7 caracteriza adesão moderada e pontuação abaixo de 6 baixa adesão (Hawkins et al., 2009).

Já para a mensuração da qualidade de vida, foi utilizado MLHFQ, até o momento, não foi estabelecido um valor de referência ideal para as pontuações do MLHFQ que identifique pacientes com qualidade de vida boa, moderada ou ruim, porém para analisar o escore foi utilizado como base o estudo “Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire” que estabeleceu que pacientes com pontuação <24 no MLHFQ representa uma boa qualidade de vida, uma pontuação entre 24 e 45 representa uma qualidade de vida moderada e uma pontuação > 45 representa uma qualidade de vida ruim (ABC Cardiol, 2024).

As análises do presente estudo foram conduzidas com uso do software R, versão 4.4.1, com as variáveis contínuas descritas com uso de médias e desvios padrão e as variáveis categóricas com uso de frequências absolutas e relativas. As variáveis foram comparadas segundo o escore MMAS-8 com uso de teste de hipóteses para identificação de potenciais fatores de confusão. Já as variáveis contínuas foram comparadas com teste de Mann Whitney e as categóricas com teste de Fisher. As pontuações do MMAS-8 e MLHFQ pré e pós foram comparadas com uso de teste de Wilcoxon pareado. O efeito das variáveis do MLHFQ pós um ano foi estimado com uso da razão de chances, estimada via modelo de regressão. Estimou-se um modelo múltiplo para estimar o efeito da adesão ao medicamento (MMAS-8) pré na qualidade de vida (MLHFQ) pós um ano, independente das demais variáveis identificadas anteriormente.

### 3. Resultados

A fim de avaliar a relação da adesão medicamentosa com qualidade de vida em pacientes com ICFEp com diagnóstico há mais de um ano utilizou-se a descrição das variáveis demográficas e clínicas conforme evidenciado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Descrição demográfica e clínica dos pacientes.

Variáveis	N = 46
Idade, média (DP)	64.7 (11.2)
<b>Sexo, n/N (%)</b>	
Feminino	29/46 (63%)
Masculino	17/46 (37%)
<b>Evento, n/N (%)</b>	
AVE	1/46 (2.2%)
IC descompensada	1/46 (2.2%)
Óbito	4/46 (8.7%)
Paralisia de Bell	1/46 (2.2%)
Pneumonia	2/46 (4.3%)
Queda	1/46 (2.2%)
Takotsubo - 7 Dias de internação	1/46 (2.2%)
Sem evento	35/46 (76%)
<b>Raça autorreferida, n/N (%)</b>	
Branca	17/46 (37%)
Indígena	2/46 (4.3%)
Morena/parda	17/46 (37%)
Negra	9/46 (20%)
Não informado	1/46 (2.2%)
<b>Estado civil, n/N (%)</b>	
Casado (a)	20/46 (43%)
Divorciado (a)	7/46 (15%)

Separado (a)	2/46 (4.3%)
Solteiro (a)	13/46 (28%)
Viúvo (a)	4/46 (8.7%)
<b>Renda Familiar Mensal, n/N (%)</b>	
Até 2 SM	24/45 (53%)
De 2 a 4 SM	14/45 (31%)
De 4 a 10 SM	7/45 (16%)
Histórico Familiar Morte Súbita, n/N (%)	6/46 (13%)
Hipertensão (HAS), n/N (%)	35/46 (76%)
HAS gestacional, n/N (%)	7/29 (24%)
<b>Diabetes, n/N (%)</b>	
Diabetes	18/46 (39%)
Normal	26/46 (57%)
Pré-diabetes	2/46 (4.3%)
Dislipidemia (DLP), n/N (%)	31/46 (67%)
Insuficiência Renal Crônica (IRC), n/N (%)	2/46 (4.3%)
IAM prévio	6/46 (13%)
Angioplastia Coronária P, n/N (%)révia (ATC)	2/46 (4.3%)
Cirurgia Cardíaca Prévia (CABG), n/N (%)	2/46 (4.3%)
<b>AVC prévio, n/N (%)</b>	
AVC Isquêmico	2/46 (4.3%)
Não	44/46 (96%)
Embolia pulmonar prévia (autorreferida), n/N (%)	1/46 (2.2%)
DPOC, n/N (%)	4/46 (8.7%)
Asma, n/N (%)	2/46 (4.3%)
Diagnóstico de COVID-19, n/N (%)	8/46 (17%)
<b>Tabagismo, n/N (%)</b>	
Ex-tabagista (>6 meses)	19/46 (41%)
Não	25/46 (54%)
Sim	2/46 (4.3%)
Tabagismo binário, n/N (%)	21/46 (46%)
<b>Etilismo, n/N (%)</b>	
Não consome	30/46 (65%)
Baixo (< 1 dose dia ou < 7 doses por sem)	14/46 (30%)
Moderado (1 a 3 doses dia ou 7 a 21 doses por sem)	1/46 (2.2%)
Alto (> 3 doses dia ou > 21 doses por sem)	1/46 (2.2%)
Questionário Berlim (SAHOS) (sim), n/N (%)	22/43 (51%)
<b>Drogas Ilícitas, n/N (%)</b>	
Ex-usuário	1/46 (2.2%)
Nunca usou	45/46 (98%)
Alergia a medicamento, n/N (%)	4/46 (8.7%)
Fibrilação Atrial/Flutter prévio, n/N (%)	8/46 (17%)
<b>Câncer, n/N (%)</b>	
Não	45/46 (98%)
Tratado	1/46 (2.2%)
Doença reumatológica, n/N (%)	4/46 (8.7%)

Fonte: Elaborado pelos Autores.

A Tabela 2 comparou os escores MMAS-8 e MLHFQ pré e pós um ano, onde demonstra possíveis implicações à adesão ao medicamento. A estabilidade sugere que intervenções realizadas não alteraram significativamente o comportamento

dos pacientes quanto à adesão e qualidade de vida, porém houve redução média no MLHFQ que indica uma tendência de melhora, mas o resultado não é significativo. Mostrando que pode ser útil explorar outros fatores que influenciam a qualidade de vida.

**Tabela 2** - Comparação dos escores MMAS-8 e do MLHFQ nos momentos pré e pós um ano.

	Pré	Pós	Valor p
MMAS 8	6.22 (2.05)	6.28 (1.52)	0.9671
MLHFQ	28.3 (21.4)	26.9 (18.1)	0.8104

Fonte: Elaborado pelos Autores.

A Tabela 3 aborda os modelos univariados para qualidade de vida após um ano, em análise da mesma foi observado que hipertensão (HAS), DPOC, SAHOS positivo e baixa qualidade de vida avaliada pelo MLHFQ foram fatores associados à pior qualidade de vida após 1 ano. Isso sugere que essas condições podem impactar negativamente a percepção da qualidade de vida. Vale ressaltar que outras variáveis, como idade, sexo, e algumas condições clínicas, não mostraram associação significativa, indicando que seu impacto pode ser limitado ou não evidente nesta análise univariada.

**Tabela 3** - Modelos univariados para MLHFQ pós um ano.

Variáveis	Coeficiente	IC 95%	Valor p
Idade	0.35	-0.15, 0.86	0.164
Sexo (masculino vs feminino)	0.69	-11, 12	0.905
<b>Raça</b>			
Branca	1 (ref)	—	
Indígena	-18	-45, 9.0	0.184
Morena/parda	-12	-25, 0.59	0.061
Não informado	-19	-57, 18	0.305
Negra	-8.1	-24, 7.7	0.305
<b>Estado civil</b>			
Casado (a)	1 (ref)	—	
Divorciado (a)	15	-0.42, 30	0.056
Separado (a)	2.9	-33, 39	0.870
Solteiro (a)	-7.9	-21, 5.2	0.228
Viúvo (a)	-9.8	-31, 12	0.365
<b>Renda familiar mensal</b>			
Até 2 SM	1 (ref)	—	
De 2 a 4 SM	-6.8	-19, 6.0	0.288
De 4 a 10 SM	6.4	-9.6, 22	0.421
Histórico familiar morte súbita (sim vs não)	11	-5.4, 27	0.187
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (sim vs não)	16	3.5, 28	0.013
HAS gestacional (sim vs não)	2.3	-16, 21	0.799
<b>Diabetes</b>			
Diabetes	1 (ref)	—	
Normal	-0.35	-12, 12	0.953
Pre-diabetes	-5.9	-34, 22	0.676
Dislipidemia (DLP), (sim vs não)	2.8	-9.9, 15	0.663
Insuficiência Renal Crônica (IRC), (sim vs não)	20	-6.6, 46	0.139
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) prévio, (sim vs não)	5.4	-12, 23	0.542
Angioplastia previa, (sim vs não)	6.4	-20, 33	0.631
Cirurgia cardíaca previa CABG, (sim vs não)	19	-19, 56	0.318

<b>AVC prévio,</b>	—	—	
AVC Isquêmico	—	—	
Não	-4.3	-31, 23	0.747
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (sim vs não)	25	4.5, 46	0.018
Asma, (sim vs não)	-20	-57, 17	0.273
Diagnóstico Covid, (sim vs não)	1.7	-14, 17	0.826
Tabagismo ou ex, (sim vs não)	4.0	-7.5, 15	0.488
<b>Etilismo</b>	—	—	
Alto	—	—	
Baixo	5.7	-32, 43	0.760
Moderado	-9.0	-60, 42	0.725
Não consome	15	-22, 52	0.421
Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) (sim vs não)	19	8.9, 30	<0.001
<b>Drogas ilícitas</b>	—	—	
Ex-usuário	—	—	
Nunca usou	13	-24, 51	0.479
Alergia medicamento (sim vs não)	-10	-32, 12	0.351
Doença reumatológica (sim vs não)	15	-6.9, 37	0.175
MLHFQ pré	0.52	0.31, 0.73	<0.001
Adesão pré	1.1	-1.2, 3.3	0.338

Fonte: Elaborado pelos Autores.

A Tabela 4 analisou a correlação entre MMAS-8 e MLHFQ após um ano, a mesma evidenciou que as variáveis apresentaram uma correlação negativa muito fraca, ou seja, não há evidências estatísticas suficientes para afirmar que existe uma associação significativa entre elas.

**Tabela 4** - Correlação entre MMAS-8 e MLHFQ após um ano.

	Pós MMAS-8	Pós MLHFQ
Pós MMAS-8	R de Pearson	—
	p-value	—
	Rho de Spearman	—
	p-value	—
Pós MLHFQ	R de Pearson	-0.136
	p-value	0.414
	Rho de Spearman	-0.116
	p-value	0.489

*Nota.* \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001    Fonte: Elaborado pelos Autores.

#### 4. Discussão

Os resultados deste estudo de coorte retrospectivo, que avaliou a relação entre a adesão medicamentosa e a qualidade de vida em 46 pacientes ICFEp, contribuem para o entendimento das condições clínicas e sociais que influenciam o manejo dessa população.

A média de idade dos participantes foi de 64,7 anos e 63% dos participantes eram mulheres, esse achado está de

acordo com estudos que descrevem a ICFEp como mais prevalente em idosos e maior acometimento no público feminino. A literatura também confirma que a ICFEp representa mais de 50% dos casos de IC na população mundial, especialmente em pacientes acima de 65 anos. Esse perfil epidemiológico é relevante, pois reflete a carga de comorbidades que frequentemente acompanha esses pacientes, como hipertensão (76%) e diabetes (39%), ambas associadas a um pior prognóstico e mortalidade elevada nessa população (Rohde et al., 2018; Pieske et al., 2019).

As variáveis pós MMAS-8 e Pós MLHFQ apresentam uma correlação negativa muito fraca. Esses resultados estão alinhados com estudos anteriores que abordam IC, com relato de apesar da adesão ao tratamento ser um componente essencial no manejo da IC, em ponto de vista da qualidade de vida, essa é influenciada por diversos fatores além do controle medicamentoso (Penaforte, 2022) e a ICFEp segue o mesmo caminho, sendo evidenciado no presente estudo, o que se difere é que enquanto na ICFEr e ICFEi possuem terapêutica medicamentosa com evidências fortes (Rohde et al., 2018), a ICFEp ainda se mantém com terapêutica medicamentosa direcionada apenas no tratamento das comorbidades (Fontes-Carvalho & Leite-Moreira, 2011).

A qualidade de vida é um aspecto importante na avaliação de pacientes com ICFEp, a mesma pode ser avaliada por meio de questionários como o MLHFQ e o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). O estudo TOPCAT, um ensaio multicêntrico randomizado com 3445 participantes, utilizou o KCCQ para avaliar o impacto da espironolactona na qualidade de vida de pacientes com ICFEp. No presente estudo, optou-se pelo MLHFQ, seguindo a padronização do ambulatório personalizado, cujas características demográficas, como idade média dos participantes (69 anos) e distribuição por sexo (52% mulheres), se assemelham às do estudo TOPCAT. Apesar da semelhança nos perfis dos participantes e da adesão ao tratamento, o estudo TOPCAT não demonstrou melhora significativa na qualidade de vida após um acompanhamento médio de 3,3 anos, assim como o presente estudo, com acompanhamento de 1 ano (Pitt et al., 2014).

Outro estudo clínico com 71 participantes com características demográficas semelhantes, como idade e sexo, revelou que o uso de enalapril por um ano não impactou significativamente a qualidade de vida de pacientes com ICFEp, resultado que se assemelha aos achados do presente estudo, reforçando a necessidade de maior investigação da patologia (Kitzman et al., 2010).

Diante da crescente relevância da qualidade de vida no manejo da ICFEp, tendo em vista os resultados neutros do estudo TOPCAT (espironolactona) e o estudo clínico citado anteriormente (enalapril) torna-se crucial explorar novas opções terapêuticas com impacto positivo. Nesse contexto, a classe de medicamentos Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (SGLT2i) desponta como uma nova possibilidade terapêutica medicamentosa. Apresentando evidências robustas, com estudos, como DELIVER, EMPEROR-Preserved Trial, IMPERIAL-Preserved, PRESERVED-HF, CHIEF-HF, EMPULSE, DETERMINE-preserved; os SGLT2i vem ganhando espaço, promovendo melhora do estado de saúde e da qualidade de vida, independentemente da FEVE em pacientes com IC, porém as pesquisas citadas evidenciaram que pacientes com ICFEp tratados com essa classe de medicamentos apresentam melhora significativa na qualidade de vida, consequentemente sendo recomendada classe nível IIa nas Diretrizes da ACA/AHA de 2022 (Cesarino et al., 2024).

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma comorbidade prevalente em pacientes com IC, com prevalência variando de 10% a 40% em diversos estudos. A confirmação diagnóstica da DPOC, realizada por meio da espirometria, tem sido subutilizada em pesquisas com pacientes com IC, limitando a compreensão da real prevalência e do impacto dessa comorbidade (Hawkins et al., 2013).

Dentre os poucos estudos que empregaram a espirometria, destaca-se um estudo de grande porte que revelou DPOC em 36% de 532 pacientes hospitalizados com diagnóstico de IC. (Hawkins et al., 2013) Embora este estudo não tenha estratificado os pacientes quanto à FEVE, o que impede uma análise da influência da DPOC na ICFEp, outro estudo evidenciou que pacientes com DPOC apresentam piora significativa na qualidade de vida, avaliada pelo KCCQ-CSS (Mooney

et al., 2021).

Especificamente, este estudo demonstrou que os escores do KCCQ-CSS pioraram em média entre o começo do estudo e 8 meses, com uma queda substancial e significativamente maior em pacientes com DPOC ( $-5,49 \pm 0,66$ ) em contraste com aqueles sem DPOC ( $-1,52 \pm 0,26$ ). Ademais, uma parcela significativamente maior (37,6%) de pacientes com DPOC apresentou uma piora clínica significativa no KCCQ-CSS (redução de  $\geq 5$  pontos), em contraste com 29,1% dos participantes sem DPOC (OR 1,51; IC 95%, 1,27–1,80). Pacientes com DPOC também tiveram menor probabilidade de mostrar progresso clínico notável no KCCQ-CSS (28,4% versus 29,9%; OR não ajustado 0,82; IC 95%, 0,67–0,99) (Mooney et al., 2021). Outro estudo que tinha como objetivo abordar o manejo de pacientes com DPOC e com IC, relatou que a prevalência de pacientes com DPOC e IC varia 11% e 52% nos Estados Unidos, já na Europa 9% e 41%, o presente estudo não se destoa dessa realidade, pois apresentou na amostra 8,7% de pacientes com DPOC. Importante ressaltar que o impacto de patologias cardíacas em pacientes com DPOC e vice-versa é relevante, pois os artigos relatam que a combinação dessas doenças interfere diretamente na piora de qualidade de vida, resultando em relatos e abordagens em diretrizes desde 2013 (Andréa et al., 2018).

A Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um fator de risco independente para a hipertensão, e essa condição aumenta significativamente o risco de doenças cardiovasculares, influenciando na piora da qualidade de vida. Um estudo com amostragem de 206 pacientes, desses 54,9% eram hipertensos e 11,2% eram portadores de doenças cardiovasculares, com média de idade de 52,3 anos, foram acompanhados durante 18 meses, tinha como objetivo validar transculturalmente a escala Qualidade de Vida em Apneia do Sono (SAQLI) para a população portuguesa, avaliando se o uso de CPAP melhora ou não a qualidade de vida dos pacientes. Esse estudo utilizou outra ferramenta para mensurar a qualidade de vida conforme citado, a SAQLI, que ao ser aplicada aos pacientes aderentes à terapia obtiveram melhora na qualidade de vida, enquanto os não aderentes não tiveram melhora, esse fato evidencia que adesão ao tratamento seja ele medicamentoso ou não medicamentoso, melhora a qualidade de vida. (Sampaio et al., 2012) O presente estudo talvez por falta de uma amostra maior não evidenciou tal fato, pois apresentou uma correlação muito fraca entre a qualidade de vida e adesão ao tratamento.

Uma investigação transversal analítica que entrevistou 703 pacientes, dentre estes 233 do sexo feminino e 126 do sexo masculino, com média de idade 67,99 anos dos participantes, público semelhante do presente estudo, teve como objetivo associar a adesão terapêutica e qualidade de vida em pacientes com HAS, utilizando o mesmo instrumento para mensurar a adesão medicamentosa o MMAS-8, porém na versão espanhola, já para mensurar a qualidade de vida utilizou Short-Form Health Survey (SF-36) uma escala mais ampla e genérica relacionada a saúde, diferentemente do presente que utilizou uma específica de IC. Esse estudo quando expôs as duas variáveis e observou que 39% dos participantes tinham aderência terapêutica perfeita e associou que a mesma está diretamente relacionada a uma melhor qualidade de vida em comparação com pacientes não aderentes (219 participantes) (Lozada-Zapata et al., 2020), algo que o presente estudo não conseguiu evidenciar.

A existência de comorbidades como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), DPOC, Apneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) e qualidade de vida basal inferior tem sido associada à piora da qualidade de vida em pacientes com IC após um ano. Esses resultados destacam a relevância de uma avaliação completa do paciente com IC, levando em conta as comorbidades na resposta ao tratamento. A pesquisa de Penaforte (2022) reforça essa visão, mostrando que a existência de múltiplas comorbidades não só eleva o risco de morte e internação em pacientes com enfermidades crônicas, mas também afeta de forma negativa a qualidade de vida (Penaforte, 2022).

A baixa condição econômica notada na população analisada (53% dos participantes com renda de até dois salários-mínimos) também pode ter influenciado para os achados. A literatura sobre IC em geral e doenças crônicas, aponta que aspectos como menor poder aquisitivo e dificuldades de acesso aos cuidados de saúde podem influenciar tanto a adesão medicamentosa quanto os desfechos relacionados à qualidade de vida (Penaforte, 2022; Lima, Barros & Lopes, 2024), isso se mantém na ICFEp evidenciado que quando a ICFEp comparada com ICFEr, ICFEi e doenças crônicas, não se destoa de tal

evidência.

Outro dado importante é a elevada prevalência de ex-tabagismo (41%) e etilismo leve (30%) nos participantes, que são fatores potencialmente modificáveis, mas que podem contribuir para o agravamento da condição clínica. A inclusão de intervenções não farmacológicas, como programas de reabilitação e educação em saúde, é essencial para otimizar os resultados, nesse aspecto é necessário mais profissionais de saúde envolvidos para realizarem intervenções frente aos fatores modificáveis, visto que fatores não farmacológicos também influenciam na qualidade de vida (Fontes-Carvalho & Leite-Moreira, 2011; ABC Cardiol, 2024). Vale destacar que a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, que aborda a IC em geral, aponta que tais práticas também aumentam o risco cardiovascular, consequentemente aumentando as taxas de morbimortalidade (Bocchi et al., 2009).

Em síntese, este estudo reforça a complexidade do manejo da ICFEp e a importância de uma abordagem multidimensional que contemple não apenas o controle medicamentoso, mas também as comorbidades, os fatores socioeconômicos e os aspectos comportamentais. Pesquisas futuras com amostras maiores e intervenções personalizadas podem ajudar a esclarecer os determinantes da qualidade de vida e guiar estratégias terapêuticas mais eficazes.

A interpretação clínica depende de outros fatores, mas estatisticamente, esses resultados não sugerem uma relação importante entre a adesão e a qualidade de vida após acompanhamento via ambulatorial personalizado.

O perfil da população estudada, caracterizada por idosos predominantemente do sexo feminino, com elevada prevalência de hipertensão e diabetes, reflete o cenário epidemiológico global da ICFEp. Além disso, a baixa correlação entre adesão medicamentosa e qualidade de vida sugere que intervenções terapêuticas na ICFEp devem ir além do controle farmacológico e considerar aspectos multidimensionais, incluindo o manejo das comorbidades, fatores comportamentais e sociais.

Fatores como o baixo nível socioeconômico, histórico de ex-tabagismo, etilismo leve e presença de múltiplas comorbidades reforçam a necessidade de estratégias mais abrangentes e personalizadas. Isso inclui maior envolvimento de equipes multidisciplinares, implementação de intervenções não farmacológicas e atenção ao impacto dos determinantes sociais na adesão ao tratamento e na percepção de qualidade de vida.

No entanto, este estudo apresenta limitações, como o tamanho amostral restrito e a falta de randomização, que podem ter influenciado os resultados. Assim, é necessário o desenvolvimento de novos estudos, com amostras maiores e metodologias mais robustas, para aprofundar o conhecimento sobre os determinantes da qualidade de vida na ICFEp. Investigações futuras também devem explorar intervenções personalizadas que considerem a complexidade clínica e social desses pacientes, além de avaliar desfechos de longo prazo para guiar estratégias terapêuticas mais eficazes.

Portanto, apesar das contribuições do presente estudo, a ICFEp permanece um desafio em constante evolução, exigindo esforços contínuos de pesquisa para aprimorar o manejo e os resultados clínicos nessa população crescente. A estabilidade sugere que intervenções realizadas não alteraram significativamente o comportamento dos pacientes quanto à adesão e qualidade de vida, ou seja, a redução média no MLHFQ indica uma tendência de melhora, mas o resultado não é significativo. Pode ser útil explorar outros fatores que influenciam a qualidade de vida nos pacientes com ICFEp, auxiliando a novas pesquisas futuras a entender a ICFEp.

## 5. Conclusão

Os achados deste estudo de coorte retrospectivo contribuem para ampliar o entendimento sobre a ICFEp, especialmente no que diz respeito à relação entre adesão medicamentosa e qualidade de vida. Apesar de a adesão ao tratamento ser um elemento central no manejo da IC, nossos resultados apontam que, na ICFEp, a qualidade de vida é influenciada por múltiplos fatores, incluindo condições clínicas, comorbidades e características socioeconômicas.

## Referências

- ABC Cardiol. (2024). Qualidade de Vida em Insuficiência Cardíaca: Um Objetivo Importante no Tratamento. <https://abccardiol.org/short-editorial/qualidade-de-vida-em-insuficiencia-cardiaca-um-objetivo-importante-no-tratamento/>
- Andréa, S., Conde, B., Fragoso, E., Boléo-Tomé, J. P., Areias, V., Cardoso, J., ... & GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 1 (2018). COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*, 25(6), 355-362. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.006>
- Bouzas, H., De Feo, A., Dias, A., et al. (2009). Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334659>
- Bocchi, E. A., Braga, F. G. M., Ferreira, S. M. A., et al. (2009). III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93, 3-70. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009002000001>
- Cesarino, E. J., Castro, M. L., Andrade, R. C. G., Fonseca, M. V. L., Netto, E. R. A., Silva, G. S. D., et al. (2024). Impacto dos recentes estudos na prática clínica para a terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). *Revista SOCESP*, 34(2).
- Chen, X., Xin, Y., Hu, W., Zhao, Y., Zhang, Z., & Zhou, Y. (2019). Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges. *PLoS One*, 14(6), e0218983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218983>
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2022). Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/gx5g8>
- Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2017). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 14(10), 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrccardio.2017.65>
- Fontes-Carvalho, R., & Leite-Moreira, A. (2011). Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96, 504-514. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000600012>
- Gusmão, J. L. de, & Mion Junior, D. (2006). Adesão ao tratamento. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 23-25.
- Hawkins, N. M., Virani, S., & Ceconi, C. (2013). Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *European Heart Journal*, 34(36), 2795-2807. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht192>
- Kitzman, D. W., Hundley, W. G., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Moore, J. B., Stewart, K. P., & Little, W. C. (2010). A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circulation: Heart Failure*, 3(4), 477-485. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.898916>
- Lima, J. G. de, Barros, A. L. B. L. de, & Lopes, J. de L. (2024). Factors associated with medication non-adherence among patients with heart failure. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 32, e4302. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6756.430>
- Lozada-Zapata, A., Piscoya, J., Shiraishi-Zapata, C., & Mendieta-Albañil, W. (2020). Calidad de vida y adherencia terapéutica en un programa de hipertensión arterial. *Revista de Salud Pública*, 22(6), 618-625. <https://doi.org/10.15446/rsap.V22n6.88007>
- Mooney, L., Hawkins, N. M., Jhund, P. S., Redfield, M. M., Vaduganathan, M., Desai, A. S., et al. (2021). Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from PARAGON-HF. *Journal of the American Heart Association*, 10(23).
- Ogedegbe, A. D., Brathwaite, J. F., Norville, S. J., & Lindo, D. P. (2012). Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 99(1). <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000053>
- Penaforte, T. R. (2022). O sujeito e seu cuidado: a questão da adesão à medicação. *Physis*, 32(3), e320311. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312022320311>
- Pereira A. S. et al. (2018a). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., et al. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- Pitt, B., Pfeffer, M. A., Assmann, S. F., Boineau, R., Anand, I. S., Claggett, B., ... & McMurray, J. J. V. (2014). Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 370(15), 1383-1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
- Reddy, Y. N. V., Carter, R. E., Obokata, M., Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2018). A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 138(9), 861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- Rohde, L. E. P., Montera, M. W., Bocchi, E. A., et al. (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(3), 436-539. <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>

Sampaio, R. S., Pereira, M. G., & Winck, J. C. (2012). Adaptação Portuguesa do Questionário de Qualidade de Vida (SAQLI) nos doentes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 18(2), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.02.009>

Serviços e Informações do Brasil. (2022). Doenças cardiovasculares: principal causa de morte no mundo pode ser prevenida. Recuperado em 12 de fevereiro de 2024, de <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/09/doencas-cardiovasculares-principal-causa-de-morte-no-mundo-pode-ser-prevenida>

Shitsuka, R. et al. (2014). Matemática fundamental para tecnologia. (2ed.). Editora Erica.

Vieira, S. (2021). Introdução à bioestatística. Editora GEN/Guanabara Koogan.