

MARIA CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

ADESÃO AO TRATAMENTO COM ESTATINAS

BRASÍLIA, DF

2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARIA CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

ADESÃO AO TRATAMENTO DA ESTATINA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Lenora Gandolf

BRASÍLIA,DF

2013

DOS SANTOS BATISTA , Maria Cristina

Adesão ao tratamento da estatina /Maria Cristina Batista dos santos.Brasília,UnB,Faculdade de Ciências da Saúde,2013.

Lx,52p.,il.

Dissertação(Mestrado) - Universidade de Brasília,Faculdade de Ciências da Saúde,2013.

1.Estatinas. 2.Aderência. 3.Preditores .4.Saúde Coletiva–I.
Dissertação(Mestrado)-Faculdade de Ciências da Saúde.II.Adesão ao Tratamento com estatinas.

MARIA CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

ADESÃO AO TRATAMENTO DA ESTATINA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 24 de julho de 2013

BANCA EXAMINADORA

Lenora Gandolfi

Universidade de Brasília

Ana Carolina Poppe

Universidade de Brasília

Osório Luis Rangel de Almeida

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Escola Superior de Ciências da Saúde

Riccardo Pratesi

Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos meus pacientes que me ensinaram o “amor ao próximo “, e àqueles que precisam do meu saber, traduzido em atenção e cuidado, que sem o perceber, foram e serão sempre o meu maior estímulo para prosseguir com a meta do aprender....

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela possibilidade do fazer; aos meus pais ,eternos estimuladores de todo o meu estudo; aos meus filhos que sempre foram a minha grande motivação para continuar aprendendo.

Ao meu companheiro de vida que em muitos momentos soube dizer as palavras certas que motivaram minha caminhada.

E em especial a minha orientadora que me acolheu nesta meta...

Resumo

Introdução: A aderência à terapia redutora de lipídeos não alcança os níveis observados nos estudos clínicos, embora tenha sido demonstrado por estes que a aderência de cinco anos é necessária para reduzir os resultados indesejáveis associados à doença cardiovascular.

Objetivo: Este estudo tem por finalidade avaliar a adesão ao tratamento a medicamentos estatínicos entre enfermos ambulatoriais de cardiologia.

Método: Estudo descritivo e transversal, quantitativo e qualitativo. Foram avaliados, em amostra de conveniência, indivíduos atendidos em ambulatório de cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal. Foi aplicado instrumento de avaliação através de escala de aderência à medicação estatínica de acordo com escala de Morisky e correlacionou-se através de questionário ajustado para fatores relacionados a aspectos sociodemográficos.

Resultados: A associação estatisticamente significativa entre a adesão ao uso de estatina e as seguintes variáveis: faixa etária 70 a 85 anos (RP = 1,65; IC 95 %: 1,10 – 2,48), frequência de exames uma vez a cada três meses (RP = 3,33; IC 95 %: 1,15 – 9,65), uma vez a cada seis meses (RP = 2,87; IC 95%: 1,02 – 8,10) e uma vez a cada ano (RP = 3,23; IC 95%: 1,4 – 9,17); e a interação entre a aquisição da estatina na rede pública com a idade de 70 a 85 anos mostraram-se significativas.

Conclusões: O resultado deste estudo sugere uma prevalência de aderência a estatínicos de 60%.

Descritores (palavras-chave): Aderência; estatínicos; preditores.

Abstract

Introduction: The adherence to lipid-reduction therapy does not reach the levels observed in clinical trials, although studies have shown that adherence requires a five-year period to reduce undesirable results associated with cardiovascular diseases.

Objective: This study seeks to assess the adherence to statin medications among patients at cardiac ambulatory facilities.

Methods: Cross-sectional descriptive study, quantitative and qualitative. Using convenience sampling, we assessed individuals treated at cardiac ambulatories at the Base Hospital, Federal District. The Morisky adherence scale was used as an assessment tool to evaluate the effectiveness of statin medications and a correlation was found through questionnaires tailored for facts related to socio-demographic aspects.

Results: A statistically significant association between adherence to statin use and the following variables: age group 70-85 years (PR = 1.65; 95% CI: 1.10 - 2.48), frequency of examinations once every three months (PR = 3.33; 95% CI: 1.15 - 9.65), once every six months (PR = 2.87; 95% CI: 1.02 - 8.10) and once a year (PR = 3.23; 95% CI: 1.4 - 9.17), and the interaction between statin provided by the Public Health pharmaceutical distribution system for age 70 - 85 years was significant.

Conclusions: These results suggest adherence rates to statins of around 60%.

Descriptors (keywords): Adherence; statins; predictors

Lista de figuras

Figura 1- Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório .Brasil,2010,Datasus.	45
Figura 2 -Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório .Região Centro-Oeste,2010,Datasus.	45
Figura 3 - Metodologia de busca.	46
Figura 4 - Prevalência de Adesão ao uso de estatina por sexo.	46
Figura 5 - Prevalência de Adesão ao uso de estatina por faixa etária.	47
Figura 6 - Prevalência do uso de estatina por frequência de exame.	47
Figura 7 - Prevalência do uso de estatina por níveis de lípidos normais no sangue.	48
Figura 8 - Prevalência do uso de estatina por tempo de uso da estatina.	48
Figura 9 - Prevalência do uso da estatina por tipo de prevenção.	49
Figura 10 - Prevalência do uso da estatina por presença de dislipidemia.	49
Figura 11 - Prevalência do uso de estatina por presença de doenças cardiovasculares.	50
Figura 12 - Prevalência do uso de estatina por faixa de renda.	50
Figura 13 - Prevalência do uso da estatina por aquisição na rede Pública.	51
Figura 14 - Prevalência do uso da estatina por ingestão de outros comprimidos.	51
Figura 15 - Prevalência do Uso da estatina por prescrição por cardiologista.	52
Figura 16 - Prevalência do uso da estatina por ocorrência de efeitos colaterais da estatina.	52

Lista de tabelas

Tabela 1 - Prevalência de adesão ao uso de estatina conforme as variáveis estudadas	41
Tabela 2 - Prevalência adesão estatina por sexo, faixa etária	42
Tabela 3 - Prevalência adesão estatina por frequência de exames colesterol e aquisição na rede pública.	42
Tabela 4 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson múltiplo com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança e p-valor	43
Tabela 5 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson múltiplo com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança e p-valor.	44

Lista de Siglas e Abreviaturas

CARE Trial	<i>The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study</i>
CPR	Proteína C reativa
CPK	Creatinafosfoquinase
eNos	Isoforma endotelial da óxido nítrico sintetase
eNOS mRNA	Óxido nítrico endotelial RNA mensageiro
E-selectina	Selectina-endotelial
ET-1	Endotelina-1
ET-1-m RNA	Endotelina -1RNAmensageiro
ESCS	Escola Superior em Ciências da Saúde
fase G1 e G2	Fases de divisão do ciclo celular na mitose
fator Va	Fator da coagulação sanguínea Va
fator XIII	Fator de coagulação sanguínea XIII
GTPases	Guanosina trifosfatase
Rho , Rac,Cdc42	G-proteínas
HDL-colesterol	Lipoproteína de alta densidade celular
HMG-CoA	3- hidroximetilglutaril coenzima A redutase
hs-CRP	proteína C reativa de alta sensibilidade
I-CAM	Molécula de adesão intercelular
IL-6	Interleucina antiinflamatória 6
IL-8	Interleucina antiinflamatória 8
IMT	Espessamento médio intimal
JUPITER	Randomized Trial of Rosuvastatin in Prevention of Cardiovascular events

WOSCOPS	<i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-colesterol	Lipoprotéina de baixa densidade[LDL]-complexo colesterol
LFA-1	Linfócito com antígeno-1
Lp(A)	Lipoproteína A
LOX-1	Receptor para LDL oxidada
MCP-1	Protéina quimiotática de monócito-1
MMP	matrix metaloproteinases
MIRACL	<i>Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering</i>
NAPDH oxidase	Nicotinamida adenina dinuclotideo fosfatase oxidase reduzida
NCEP	Programa de Educação Nacional do Colesterol
NO	Óxido Nitrico
OR	<i>Odds ratio</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OxLDL	LDL oxidado
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
PDC	Proporção de dias cobertos
ROS	Espécies de oxigênio reativo
RP	Razão de prevalência
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Tpa	Ativador do plasminogênio tecidual
V-CAM	Moléculas de adesão vascular celular
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA A ESTATINA	3
2.2 MECANISMOS DE ATEROSCLEROSE	7
2.3 ESTATINAS	8
2.3.1 Efeitos hipolipemiantes da estatina	9
2.3.2 Efeitos das estatinas na placa aterosclerótica vulnerável	11
2.3.3 Efeitos vasculares das estatinas	12
2.3.4 Efeitos anti-inflamatórios das estatinas	12
2.3.5 Efeitos antitrombóticos das estatinas	13
2.3.6 Estatinas e outras ações	14
2.3.7 Efeitos adversos das estatinas	14
3 OBJETIVO GERAL	15
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4 METODOLOGIA	16
4.1 TIPO DE DELINEAMENTO	17
4.2 TAMANHO DA AMOSTRA	17
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	18
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
5 RESULTADOS	20
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO	38
APÊNDICE B – ESCALA DE MORISKY	39
ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	40

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que cerca de 800.000 americanos morrem por doença cardiovascular a cada ano. Aproximadamente 75% dos eventos cardíacos causados por ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio) acidente vascular encefálico.(1) Os sobreviventes a estes eventos têm uma redução da expectativa de vida de pelo menos quinze anos e qualidade de vida reduzida de 50% .(2) Pessoas com doença cardiovascular e pobre aderência medicamentosa têm duas vezes mais chances de risco de morte.(3,4)

Apesar da combinação de medicações preventivas em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida reduzirem o risco cardiovascular em 60% a 80%(3, 4), a aderência no mundo real à terapia redutora de lipídeos não alcança os níveis observados nos estudos clínicos, embora tenha sido demonstrado por estes que aderência ao redor de cinco anos é necessária para reduzir os resultados indesejáveis associados à doença cardiovascular.(5, 6)

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de mortalidade global. (7) Estima-se que 17.3 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2008, representando 30% de todas as mortes globais. Dentre estas mortes, estima-se que 7.3 milhões foram devido a doença cardíaca coronária e 6.2 milhões foram devido ao acidente vascular encefálico. Países de renda baixa e média são desproporcionalmente afetados:cerca de 80% das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem nestes países e ocorrem igualmente entre homens e mulheres.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) notificou que pobre aderência é a causa primária para benefícios sub ótimos em muitas situações(8). Em geral, não aderência medicamentosa tem sido associada com aumento de hospitalizações, pouca produtividade, morte prematura e aumento do custo do tratamento.(9)

No Brasil, dados do Datasus 2010 (CID 10) mostraram que dentre as mortes totais por doenças do aparelho circulatório as doenças isquêmicas e cerebrovasculares ocupam importante lugar,figura 1 .

As médias de aderência em estudos clínicos podem ser notavelmente altas, devido a atenção recebida nestes estudos de seleção de pacientes, mesmo assim as frequências foram somente de 43% a 78% em indivíduos que receberam recebendo tratamento para condições crônicas.(8,9,10) Interessantemente em estudos clínicos os

resultados(10) adversos encontrados em grupos placebo com pobre aderência, onde a não aderência a uma medicação poderia prever também não aderência a outras, estão associados a comportamentos tais como tabagismo, dieta inadequada, falta de atividade física, e não obediência às recomendações médicas em relação a sintomas cardíacos que levam a resultados adversos.

Um sub ótimo controle lipídico é largamente observado na prática clínica, sugerindo discrepância na adesão do paciente à terapia com estatina dentre ensaios clínicos controlados e a prática clínica(11).

Vários fatores são apresentados como preditivos de pobre aderência do paciente tais como a idade, etnia, nível educacional, renda familiar, apoio familiar, hábito de fumar, crenças dos pacientes, comorbidades, número de medicações concorrentes e efeitos colaterais de medicações.

A aderência a medicações tem sido monitorada desde o tempo de Hipócrates mas constituiu-se um processo complexo. (12)

As decisões dos pacientes de como administrar suas medicações são provavelmente baseadas em aspectos econômicos, indicações médicas, psicológicas e sociais. (13)

Aderência tem sido definida como “envolvimento ativo, voluntário e colaborativo do paciente em seguir uma conduta que promova um resultado terapêutico”(14, 15). Aderência medicamentosa usualmente refere-se tanto ao modo como o paciente usa sua medicação quanto a continuidade da medicação prescrita. Comportamento de aderência medicamentosa tem sido dividida em dois principais conceitos denominados aderência e persistência. Estes últimos têm significados diferentes: sendo o primeiro ligado a intensidade do uso de droga com a terapia e o outro se refere à duração total da terapia com a droga(16, 17).

Análise(18) de várias populações mostrou que a droga escolhida, medicações concomitantes, tolerabilidade à droga e a duração do tratamento medicamentoso influencia a não aderência. Esquemas medicamentosos complexos que requeiram múltiplas doses diárias promovem pior aderência. (19)

Existem métodos diferentes para avaliar a aderência a medicações. Osterberg et al classificaram estes métodos em diretos e indiretos. Os métodos diretos incluem observação direta da terapia, mensuração do nível do medicamento ou metabólito no sangue e mensurações dos marcadores biológicos no sangue. Apesar de estes métodos serem considerados robustos para esta avaliação, existem limitações na

aplicação dos mesmos. Métodos indiretos para avaliação da aderência incluem questionários, depoimentos, contagem de pílulas, percentual de reabastecimento da prescrição, avaliação da resposta clínica dos pacientes, monitores eletrônicos de medicação, mensuração de marcadores fisiológicos e diários de pacientes. (12) Os métodos indiretos mais comumente usados incluem o depoimento dos pacientes, contagem de pílulas e reabastecimento farmacêutico. Nos métodos indiretos a escala de Morisky é comumente utilizada, validada, mede quatro itens relativos à aderência que tem mostrado serem preditivos para aderência a medicações cardiovasculares e de controle de pressão arterial(20, 21).

Em geral consideraram aderência baseando-se na proporção de dias cobertos (PDC) onde foram calculados a partir da quantidade dispensada e número de dias fornecidos para cada receita preenchida.(22) As amostras foram divididas em grupos com intervalos definidos: aderentes indivíduos com $PDC \geq 80\%$; parcialmente aderentes indivíduos com proporção de dias cobertos de 20-79% e aqueles com $PDC < 20\%$ foram considerados não aderentes. Foram estabelecidos períodos de tratamento para cada indivíduo com intervalos de 365 dias desde o início da administração do medicamento. Portanto a aderência foi definida como a proporção de dias cobertos por comprimidos dispensados durante o período de tratamento multiplicado por 100(23).

A aderência medicamentosa tem crescente preocupação para os médicos, planos de saúde e outros investidores devido ao acúmulo de evidências que a não aderência é prevalente e associada com resultados adversos e altos custos do cuidado de saúde(12).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA A ESTATINA

Benefícios na população com doenças cardiovasculares têm sido bem documentados desde meados de 1990(24, 25). A eficácia e a efetividade do tratamento com estatinas em prevenir mortes por doença cardíaca coronária(26, 27) tem sido avaliada através de Protocolos(28) que procuram organizar o emprego da medicação considerando mortalidade e morbidade em relação aos custos para seu emprego na população, tendo em vista que estatinas são efetivas na redução dos eventos das doenças cardíaca coronária quando os indivíduos têm baixa concentração

sérica da lipoproteína colesterol de baixa densidade associado a fatores de risco cardiovascular. A medicação mostrou-se segura e bem tolerada principalmente em doses moderadas, mesmos em idosos(29), sem diferenças significativas na incidência de elevações das transaminases hepáticas e complicações musculares.

A eficácia das estatinas em reduzir não somente lipoproteínas colesterol de baixa densidade (LDL) e também níveis proteína C reativa (CRP), como demonstrado pelo estudo JUPITER(13) é crucial para reduzir também os riscos de eventos cardiovasculares. A não aderência evidenciada na farmacoterapia é associada a excesso de morbidade e mortalidade.(30),(31)

A baixa aderência a estatinas está ligada a desfechos com eventos cardiovasculares e numerosos trabalhos têm documentado altas taxas de não aderência.(32, 33)

A importância da tolerância às medicações que alteram os lipídeos em pacientes com dislipidemia foi demonstrada em uma análise de dados do West of Scotland Coronary Prevention Study(WOSCOPS)(34). O resultado combinado de morte devido a doença cardíaca coronária ou desfecho infarto do miocárdio não fatal foi reduzido de 7.9% para 5.5% ($p<0.001$) no grupo tratado. O seguimento dos resultados foi coletado por aproximadamente 10 anos após término do estudo e mostraram aderência a estatinas após este período de 43,9%.(21)

O terceiro comunicado do Programa de Educação Nacional do Colesterol (NCEP) enfatizou que o fato de pacientes aderirem à terapia redutora de lipoproteína de baixa densidade (LDL) é um dos elementos chaves que se aproximaram em magnitude dos benefícios demonstrados nos estudos clínicos na redução do colesterol.(35)

Estudos clínicos de prevenção primária têm apresentado que as estatinas podem reduzir a incidência de doença cardiovascular em aproximadamente 30%(36, 37). Estatinas podem alcançar seu pleno potencial terapêutico após 1 a 2 anos de tratamento contínuo(38).

Apesar do estudo da redução da isquemia miocárdica com agressiva redução do colesterol (MIRACL) ter apresentado somente benefícios precoces em síndromes coronárias agudas, benefícios de desfechos não fatais e fatais foram modestos. (36)

Na avaliação a respeito da prevenção primária foram considerados aqueles indivíduos portadores de patologias que os coloquem em risco de eventos cardiovasculares ou cerebrais e beneficiem-se com o uso de estatinas e prevenção

secundária relacionou-se a indivíduos que apresentaram hospitalizações por doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, falência cardíaca, angina, outras doenças cardíacas isquêmicas, acidente encefálico, doença vascular periférica ou procedimentos de revascularização do miocárdio ou cardiovasculares ligados a doença aterosclerótica. As estatinas devem ser utilizadas em longo prazo para obter-se pleno benefício. Embora a segurança e a efetividade das estatinas na prevenção secundária tenham sido demonstradas, estudos sobre a adesão a terapia em longo prazo das estatinas são poucos. (33, 39)

Foi estabelecido que para aqueles que já sofreram infarto do miocárdio, o risco de um novo evento é cinco a sete vezes maior e o de acidente vascular cerebral, três a quatro vezes maior, em relação à população geral. (40)

Já entre os pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, o risco de infarto agudo do miocárdio é de duas a três vezes mais alto, assim como o de ocorrer um novo acidente vascular cerebral se mostra até nove vezes superior. Entre pacientes com insuficiência vascular periférica, existe um risco quatro vezes maior de sofrer um infarto agudo do miocárdio e de duas a três vezes de sofrer um acidente vascular cerebral, em relação à população em geral. Neste sentido, foi observado um efeito benéfico das estatinas quando se trata de reduzir o risco de um segundo evento cardiovascular.

Na literatura os estudos de coortes para taxa de aderência em dois anos foram de 40,1% para síndromes coronárias agudas, 36,1% para doença arterial coronária crônica e 25,4% para prevenção primária. (41)

De todas as internações hospitalares com medicação nos Estados Unidos, 33% a 69 % foram devidas a baixa adesão às medicações, com um custo resultante de aproximadamente \$100 bilhões ao ano. (42), (43) Dados norte-americanos baseados no acompanhamento de pacientes com doença isquêmica do coração por cinco anos demonstraram que são gastos, em média, por paciente US\$ 51.211 (valor do dólar norte-americano de 1986) para as consequências do infarto agudo do miocárdio, US\$ 24.890 (angina de peito), US\$ 40.581 (angina instável) e US\$ 9.078 para morte súbita (44).

Foram encontrados que altos níveis de aderência e longa duração de uso de estatinas estão associados com aparecimento progressivo de benefícios clínicos em prevenção primária e secundária de risco de eventos cardiovasculares em populações de pacientes. (38,45)

Obstáculos à aderência e persistência incluem efeitos adversos, falta de informação, esquecimento pelo indivíduo, descrédito em relação aos benefícios do tratamento, custo da medicação, aspectos psicológicos, sociais e dificuldades ambientais. Mesmo com esforços para diminuir estes fatores, aderência e persistência à terapia com estatina permanecem pobres.(45)

Não aderência tem consequências clínicas bem estabelecidas em estudos clínicos com diminuição de sobrevida de aproximadamente 50%.(46) Desta forma, promover aderência pode acarretar importantes benefícios. Nos estudos analisados os referentes a prevenção primária, benefícios clínicos foram encontrados após 1 (um) ano de terapia. Tratamentos de longa duração também foram associados com melhora dos resultados clínicos, incluindo sobrevida.

A aderência entre indivíduos conveniados do serviço privado em relação ao indivíduo com assistência médica e descontos na obtenção da medicação estatina foi baixa aderência a estatina de 36,4% entre indivíduos avaliados por um ano(47).

Na América Latina foi encontrado percentual de aderência de 41% no Brasil, que foi atribuído ao alto custo da medicação quando da realização do estudo e também ao nível de instrução como fatores contribuintes para dificultar a aderência à medicação. (48)

No Brasil o alto custo do tratamento das dislipidemias com medicamentos da classe das estatinas é uma das razões apontadas para a baixa taxa de utilização observada em estudos com a população brasileira. (40)

As complicações clínicas das doenças cardiovasculares, em especial da doença isquêmica do coração, têm repercussões importantes sobre o sistema de saúde. No ano de 2000, as internações por doenças cardiovasculares foram responsáveis por gastos no valor de 821 milhões de reais no Brasil, constituindo a terceira causa de internação mais prolongada no país. Deve-se lembrar que no Brasil as doenças cerebrovasculares são responsáveis por parcela significativa da morbimortalidade, sendo que em alguns estados brasileiros apresentam coeficientes de mortalidade superiores às doenças isquêmicas do coração .(49-51)

A exemplo do que ocorre na doença isquêmica do coração, o tratamento das dislipidemias está indicado para a prevenção da doença cerebrovascular .(25)

A análise de custo-efetividade do tratamento com estatinas tem mostrado que a redução do risco absoluto é mais importante que o risco relativo(52). Os benefícios absolutos do tratamento tendem a ser maiores, bem como a taxa de custo-efetividade

mais favorável nos grupos de pacientes com maior risco absoluto para desfechos. Então, em princípio, o maior benefício e a melhor custo-efetividade são esperadas na prevenção secundária quando comparada com a prevenção primária.

Além desta consideração, ao avaliar os grupos de prevenção secundária e primária separadamente, em cada um deles, indivíduos de grupos de alto risco cardiovascular como aqueles com baixo nível de HDL-colesterol, alto nível de colesterol total ou de LDL-colesterol, idade avançada ou história de diabetes ou tabagismo, têm mais alto risco e conseqüentemente maior benefício absoluto para a mesma redução(25, 53) de risco relativo. Isto significa que apesar do benefício relativo poder ser similar para diferentes níveis de risco iniciais, um maior benefício absoluto e uma melhor custo-efetividade nos grupos de alto risco acontecerá.

2.2 MECANISMOS DE ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre.(54)

Este processo ,que altera a biologia da parede vascular é causado por ação contínua e sustentada por fatores de risco cardiovascular e responsáveis pela agressão permanente do endotélio. Este processo gera disfunção endotelial, estresse oxidativo e liberação de diferentes mediadores inflamatórios no tecido vascular levando por fim à formação da placa aterosclerótica em seus diversos estágios evolutivos patológicos.(55)

Sabe-se que disfunção endotelial e aumento do espessamento arterial são considerados preditores independentes de risco cardiovascular(56, 57). Tem sido demonstrado que as estatinas possuem efeitos preventivos nos eventos coronários não somente devido a redução do colesterol, mas também a vários efeitos na parede vascular os quais melhoram a função endotelial bem como atividade antioxidante e anti-inflamatória(58).

Em condições normais, espécies de oxigênio reativo (ROS) são neutralizados por moléculas específicas conhecidas como antioxidantes. Por outro lado, em condições de risco cardiovascular espécies de oxigênio reativo(ROS) são produzidos excessivamente resultando em “estresse oxidativo”(59). Moléculas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) colesterol são facilmente oxidadas ao estado de estresse

oxidativo, especialmente em moléculas pequenas e densas(60). Moléculas de LDL-colesterol oxidadas (oxLDL) possuem efeitos citotóxicos e promovem disfunção endotelial.(60)

A força de cisalhamento é outro fator que afeta a função endotelial e tem importante papel na patogênese da aterosclerose. Constitui-se em força biomecânica determinada pelo fluxo sanguíneo, geometria do vaso e viscosidade do sangue(61). Fluxos sanguíneos não laminares resultam em mudanças da expressão genética endotelial, arranjo do citoesqueleto e adesão dos leucócitos(61). Fluxo turbulento prejudica a produção de isoforma endotelial da NO sintetase (eNOS) e influencia inflamação vascular via expressão genética das moléculas pro inflamatórias (molécula de adesão intercelular, I-CAM, moléculas de adesão vascular celular, V-CAM) na parede vascular.

Redução da força de cisalhamento permite a formação da placa e progressão da lesão aterosclerótica, porque diminui a liberação de óxido nítrico (NO) e por outro lado o aumento da força de cisalhamento causa danos à placa existente.

Fatores de risco tais como fumo, diabetes, hipertensão e hiperlipidemia, e os chamados “novos” fatores de risco como hiper homocisteinemia, lipoproteína (a) [Lp(A)] e várias infecções, influenciam a força de cisalhamento e estão associados com a elevação de atividade de NAPDH oxidase e aumentam o estresse oxidativo na parede vascular.(61)

O espessamento arterial é causado pela fragmentação e rompimento da camada elástica e alteração de proporção de colágeno para elastina(62). Também o espessamento arterial tem sido considerado preditor independente de todas as causas de eventos cardiovasculares e tem estado associado com vários fatores tais como; idade, atividade física, sexo, peso, hipertensão, doença arterial coronária e falência renal terminal, diabetes, hiperlipidemia e assistência mecânica em choque cardiogênico.(63)

2.3 ESTATINAS

A utilização farmacoterapêutica de estatina começou nos anos 1970 com a síntese da mevastatina, um metabólito produzido pelo *Penicillium citrinum* que era um potente inibidor da 3 hidroximetilglutaril coenzima A redutase, pelo cientista japonês Akira Endo(64, 65).

Na década de 90 presenciou-se uma revolução na pesquisa científica com estatina. Os inibidores da 3 hidroximetilglutaril coenzima A redutase estatinas, foram conhecidos como agentes redutores da fração LDL colesterol. Pesquisas subsequentes demonstraram os efeitos pleiotrópicos da estatina, associados à eficácia dos inibidores da HMG Co-A redutase (estatinas) na redução da morbidade e mortalidade relatada por doença cardíaca coronária(41, 66).

O mecanismo de ação das estatinas para obtenção da redução do colesterol se deve a inibição da enzima HMG-CoA redutase, por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima. Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA(67).

O inibidor da 3 hidroximetilglutaril coenzima A redutase ,estatinas, uma das enzimas chave na síntese intracelular do colesterol(54) que exerce efeito favorável no endotélio em restaurar a vasodilatação dependente do endotélio, foi efeito inicialmente atribuído somente à diminuição lipídica. No entanto, evidências relacionadas a efeitos pleiotrópicos das estatinas sugerem um papel importante para as ações não anti lipemiantes benéficas na função endotelial.(68)

2.3.1 Efeitos hipolipemiantes da estatina

A hiperlipidemia contribui com a piora da função endotelial bem antes da manifestação da aterosclerose(69), o tratamento hipolipemiante efetivo poderá restaurar a função endotelial, este fato tem sido extensivamente documentado em estudos em animais(70, 71) e em humanos(72, 73).

Evidências mostraram efeitos das estatinas na liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais que levam aos efeitos vasodilatadores, modificação na resposta inflamatória, resposta e diminuição da proliferação de células espumosas e ativação de leucócitos e plaquetas. O óxido nítrico inibe adesão de células vasculares de adesão molecular-1 , estimula a expressão de interleucina-1 alfa e leva a inibição de adesão de monócitos no endotélio. Sabe-se que o óxido nítrico diminui a expressão de selectina- endotelial, molécula de adesão intercelular-1 e interleucina antiinflamatória 6 e 8. Esta redução resulta em vasodilatação, inibição da adesão dos monócitos e hiperpermeabilidade pós-isquêmica bem como pela manutenção das propriedades antitrombóticas e antiaterogênicas do endotélio vascular.(74, 75)

Estatinas também atuam nas G-proteínas (pequenas GTPases, Rho, Rac, Cdc42). A inibição dessas proteínas por estatinas podem mediar os efeitos pleiotrópicos e levam a redução na degradação de óxido nítrico endotelial RNA mensageiro e aumentar níveis e atividade da proteína óxido nítrico endotelial. Estes mecanismos básicos provavelmente contribuem para melhorar a função endotelial ao iniciar o tratamento com estatina.

Endotelina-1 é um peptídeo que estimula a vasoconstrição e proliferação vascular celular. Tem ação oposta ao óxido nítrico na regulação e estabilidade vascular.

Estudos experimentais mostraram que a endotelina-1 esta envolvida nas mudanças funcionais e estruturais do sistema cardiovascular.(76) Estatinas promovem uma diminuição da regulação dos níveis pré – pro endotelina -1RNA mensageiro resultando na redução da produção celular endotelial de endotelina-1.

A disfunção endotelial pode ser identificada pelo desequilíbrio entre os mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação. Agentes vasoconstritores potentes são endotelina- 1 e angiotensina, em contraste a vasodilatação é induzida por óxido nítrico. Estatinas afetam o metabolismo destes mediadores e estimulam a vasodilatação endotélio mediada. Estas medicações produzem rápido benefício na função endotelial provavelmente direcionados ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico.

Radicais livres e oxigênio reativo estão envolvidos na degradação de óxido nítrico e estímulo da disfunção endotelial. O LDL oxidado contribui para acúmulo de colesterol nos macrófagos, formação de células espumosas, trombose e inflamação. Produtos da peroxidação lipídica interrompem a liberação da proteína G dependente do óxido nítrico e bloqueia a ação fisiológica do óxido nítrico. O receptor para LDL oxidado na célula endotelial, LOX-1, facilita a entrada de LDL oxidado nas células endoteliais e isto é importante na patogênese da aterosclerose. O LDL oxidado regula a expressão deste receptor nas células endoteliais. Sinvastatina e atorvastatina diminuem esta regulação da expressão deste receptor no endotélio de células de artérias coronárias humanas e diminuem a entrada de LDL oxidado nas células endoteliais.(77)

Através de estudos epidemiológicos foram identificados os fatores de risco cardiovascular e elaborados tratamentos preventivos dirigidos para o seu controle.(78, 79)

A adoção de hábitos saudáveis de vida (dieta, exercício, controle do peso corporal e interrupção do tabagismo) representou um avanço no combate à aterosclerose. Entretanto, a prática destas estratégias(80) de maneira adequada e continua parece não se difundir na sociedade moderna, pois se observam índices crescentes de obesidade infantil e de tabagismo na Europa Oriental e na Ásia. Complementando as modificações no estilo de vida, o tratamento farmacológico das dislipidemias acrescentou novas perspectivas à prevenção da aterosclerose. As estatinas atuam no metabolismo hepático do colesterol que é responsável pela síntese de 70% do colesterol plasmático disponível no organismo.

2.3.2 Efeitos das estatinas na placa aterosclerótica vulnerável

A ruptura da placa ateromatosa instável é a etapa inicial para o evento oclusivo agudo. A capa fibrosa que envolve o núcleo lipídico é rico em macrófagos, linfócitos T e mastócitos. Estas células inflamatórias são um importante determinante da estabilidade da placa.

As citocinas inflamatórias são importante determinante da estabilidade da placa. Citocinas inflamatórias (IL-1, TNF- α) estimulam as camadas musculares celulares e macrófagos a induzir a secreção de matrix metaloproteinases (MMP) que degrada a matrix extracelular e enfraquece a capa fibrosa. Além disso, a resposta trombótica pode ser iniciada por fatores teciduais liberados por macrófagos e células da camada muscular(81).

Em experimentos com modelos em animais, estatina reduz a inflamação neointimal, induziu o recrutamento de macrófagos e conteúdo de monócitos na placa pelo monócito quimiotático de proteína 1.(82)

Além disso, as estatinas podem causar significativa redução de dose dependente na multiplicação das células da camada muscular nas culturas de coelhos. Estatinas podem retardar o ciclo celular (na fase G1 e G2) e levar a morte celular programada(apoptose).(83)

2.3.3 Efeitos vasculares das estatinas

Sabe-se que em complexos processos de angiogênese o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) está envolvido. A neoangiogênese ocorre como resposta à hipóxia tecidual e é observada em condições isquêmicas, a fim de restaurar o fluxo sanguíneo. A neovascularização também acontece na formação e progressão da placa aterosclerótica.(84)

O efeito da atorvastatina na inibição da progressão aterosclerótica foi mostrada por diminuição, com oito semanas de tratamento, do nível plasmático do fator de crescimento vascular endotelial em indivíduos portadores de doença cardíaca coronária, quando comparados com valores pré-tratamento. (85)

Também o acúmulo de material inflamatório do espaço subendotelial leva ao aumento do espessamento médio intimal do vaso aterosclerótico. A administração de estatina retarda a fase G1 e G2 progressão da aterosclerose e reduz o espessamento médio intimal.

Espessamento aórtico também pode ser reduzido em indivíduos com doença cardiovascular após dois anos de tratamento com atorvastatina e foi evidenciada melhora nos resultados ecocardiográficos transtorácicos da função ventricular nestes indivíduos.(86)

2.2.4 Efeitos anti-inflamatórios das estatinas

Estudos prospectivos têm demonstrado que muitos marcadores sistêmicos de inflamação podem prever eventos vasculares em indivíduos saudáveis com doença cardiovascular(87). Há relatos de uma variedade de marcadores circulantes inflamatórios como exemplo. proteína C reativa, serum amyloid A protein, heat shock protein 65, IL-6 e moléculas circulantes de adesão ICAM-1 e VCAM-1, relacionadas com a extensão e severidade do processo aterosclerótico.(88, 89)

Foram encontrados resultados sugestivos em indivíduos não portadores de doenças cardiovasculares, que apresentaram hipercolesterolemia e possível processo inflamatório e disfunção endotelial levando a 'latente' aterosclerose. A administração de atorvastatina pode beneficiar estes indivíduos desde que logo após seu uso seja restaurada a disfunção endotelial e diminuída a inflamação(90).

Tem-se um dos mais úteis fatores de estimativa de resposta inflamatória e risco de eventos vasculares como a proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). A produção hepática de proteína C reativa é regulada por citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α , IL-1 β , e IL-6). Além do mais, níveis de proteína C reativa alta sensibilidade elevados predizem eventos de risco subsequentes ao evento cardiovascular.

Os efeitos da administração de atorvastatina na proteína C reativa alta sensibilidade foi investigada em sub populações do estudo MIRACL(91). A mediana do nível da proteína C reativa alta sensibilidade foi reduzida em 16 (dezesseis) semanas nos pacientes tratados com atorvastatina.

Efeitos de três diferentes estatinas; sinvastatina, atorvastatina e pravastatina na proteína C reativa alta sensibilidade, IL-6 e receptor solúvel de IL-6 foram investigados após seis semanas de tratamento. Os níveis de proteína C reativa alta sensibilidade foram similarmente e significamente reduzidos pelas três estatinas, comparados com valores controle. Não foi observada redução significativa dos níveis de IL-6 e receptor solúvel de IL-6. Também não houve relação entre a redução da proteína C reativa alta sensibilidade e os níveis de LDL-C(92).

Foi reconhecido que o mecanismo de ação da estatina relaciona-se à função de promover a ligação do linfócito com antígeno-1 . Tem sido proposto que o potencial anti-inflamatório da estatina é devido a este mecanismo(93) e esta ação é refletida na queda dos níveis de proteína C reativa circulante após a sua administração.

2.3.5 Efeitos antitrombóticos das estatinas

Os lípidos modulam a expressão e função dos fatores trombóticos, reológicos e fibrinolíticos(94). Indivíduos que possuem os níveis de LDL-C elevados exibem maior potencial de agregação do que aqueles com níveis normais. Estatinas possuem um potencial benéfico anti- aterotrombogênico.(95)

A administração de sinvastatina por doze semanas a indivíduos com doença cardiovascular avançada, reduziu as taxas de ativação de protrombina, ativação de fator Va, clivagem fibrinogênio e ativação fator XIII. A inativação da taxa de fator Va foi aumentada. Esta influência da estatina na cascata de coagulação é provavelmente relacionada à diminuição da produção de isoprenoide(96).

Sinvastatina e atorvastatina reduziram significativamente o aparecimento de plaquetas dependentes de trombina e os níveis de LDL-C após seis semanas de tratamento(97).

A fibrinólise é um importante regulador de hemostasia. Em estudos experimentais o efeito de seis diferentes estatinas; atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina e lovastatina, nos componentes fibrinolíticos expressados pelas células endoteliais humanas e células da camada muscular da linha celular Hep G2 foi avaliada. A produção de PAI-1 foi diminuída por todas as estatinas, exceto, pravastatina. Aumento de bioatividade de tPA foi também observado. Estes efeitos no sistema fibrinolítico, se ocorrem em locais de injúria vascular, poderiam reduzir formação de fibrina e desenvolvimento de trombos(98).

2.3.6 Estatinas e outras ações

A função renal tem benefícios a terapia com estatina em diferentes tipos de doenças renais. Os efeitos incluem melhora da função renal; diminuição da microalbuminúria e queda da pressão sanguínea.(99);ação anticarcinogênica demonstrada em alguns modelos animais;modulação da função imune por inibição da rejeição após transplante renal e cardíaco;efeito antiosteoporótico,por menor formação de osteoclastos(decorrente de alterações na membrana das células precursoras em consequência da menor disponibilidade de colesterol) e estimulação da formação de osteoblastos(vinculado ao aumento da proteína 2 morfogenética óssea-BMP-2).(65)

2.4.7 Efeitos adversos das estatinas

O potencial de interações farmacológicas é um dos aspectos mais descritos com drogas que compartilham do mesmo sítio de metabolização microssomal hepático. Nos Estados Unidos foi descrito um número muito baixo de complicações graves, como a rabdomiólise, uma síndrome caracterizada por necrose muscular, elevação de creatinofosfoquinase acima de dez vezes o limite superior da normalidade, acompanhada de dores musculares, mioglobínúria e determinando, em geral, risco de vida devido à insuficiência renal. A incidência de rabdomiólise fatal nos

Estados Unidos foi descrita como sendo 0,15 casos por milhão de prescrições de estatinas.(100)

Quando os sintomas musculares não se acompanham de elevação significativa das enzimas musculares, caracterizamos a mialgia, que parece incidir de 6% a 14% dos eventos adversos associados com a prescrição de estatinas(101). Finalmente o termo miosite é reservado para caracterizar a presença de sintomas musculares com elevação acima de dez vezes o limite superior da normalidade.

O mecanismo de efeitos adversos hepáticos induzidos pela estatina não está totalmente esclarecido , mas em animais doses elevadas de estatinas(125mg/Kg por dia) o mecanismo de toxicidade é resultado da inibição da 3 hidroximetilglutaril coenzima A redutase e síntese do mevalonato.(102, 103)

Devido ao fato do fígado saudável poder regenerar-se,isoladas elevações de aminotransferases até três vezes o limite superior normaliza com a descontinuação do tratamento,mas este resultado não é esperado para doenças hepáticas severas.Elevações da bilirrubina sérica ao redor de 2 mg/dl pode indicar potencial e severa disfunção hepática e deve indicar ao médico a descontinuação da estatina.

As estatinas apresentam muitas diferenças farmacocinéticas entre si. Os efeitos adversos são dose dependentes e muitos fármacos podem modificar seu metabolismo, expondo o indivíduos a um risco maior. (104)

3 OBJETIVO GERAL

O Objetivo deste estudo é avaliar a adesão ao tratamento com medicamentos estatinas entre enfermos ambulatoriais atendidos em Hospital Público terciário para Cardiologia, bem como ambulatório de cardiologia geral do sistema suplementar de atendimento com indivíduos conveniados a planos de saúde.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar as possíveis associações entre aspectos sociodemográficos, fatores de risco e comorbidades dos pacientes que fazem uso de medicamentos

estatinas no ambulatório de cardiologia. Descrever o perfil de utilização de medicamentos dos pacientes ambulatoriais selecionados.

4 METODOLOGIA

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde. Foi colhido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes deste estudo segundo resolução CNS 196/96 relativas a manejo de informações em questionários.

A metodologia de busca pela pesquisa de bases de dados a saber: pubmed, Medline, Embase, SCOPUS, Web of knowledge, tripdatabase, Cochrane Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), LILACS e SciELO Brasil e também para pesquisa online [HTTP://www.bmj.com](http://www.bmj.com) para os descritores adherence or compliance and predictors and statins. Foram selecionados artigos de acordo com o interesse deste estudo. Figura, 3.

Foi aplicado instrumento de avaliação através de escala de aderência à medicação de acordo com escala de Morisky (47), e correlacionou-se através de questionário ajustado (12) para fatores relacionados a aspectos sociodemográficos bem como variáveis encontradas no interrogatório médico destes pacientes que podem estar implicadas com a adesão à medicação estudada.

A estatina foi considerada um grupo de medicações: rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina e pravastatina e as mudanças de tipos foram consideradas continuação do tratamento. (105)

As informações coletadas através do questionário aplicado considerou apenas as respostas dos pacientes, de forma a evitar interpretações pelo interlocutor a respeito das mesmas. Na questão relativa a efeitos colaterais não foram levadas em consideração interpretações diagnosticas dos sintomas apresentados, sendo portanto considerados efeitos colaterais os motivos que levaram a interrupção da medicação estatina pelo paciente entrevistado.

4.1 TIPO DE DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo descritivo e transversal, quantitativo e qualitativo. Foram avaliados, em amostra de conveniência, indivíduos atendidos em ambulatório de cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal e ambulatório de medicina suplementar em cardiologia com indivíduos conveniados.

Foi considerada como variável dependente a adesão ou não ao uso da estatina, segundo a escala de adesão de Morisky(48), como variável independente principal a aquisição ou não da medicação na rede pública de saúde e como variáveis independentes e confundidoras, aquelas relacionadas aos aspectos sociodemográficos, renda, tratamento clínico, gerenciamento de níveis de colesterol, relação médico paciente e condições de saúde dos pacientes, conforme instrumentos descritos nos Apêndices A e B .

4.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se inicialmente uma amostra piloto formada de 50 pacientes, objetivando-se estimar: a) a proporção de pacientes que não aderiram ao uso da estatina entre aqueles que adquiriram o medicamento na rede pública (P_1), b) a proporção de pacientes que aderiram ao uso da estatina entre aqueles que não adquiriram a medicação na rede pública (P_2) e c) o coeficiente de correlação múltiplo ao quadrado (R^2) entre a variável independente principal com as variáveis independentes confundidoras. Com base nos resultados da amostra piloto, o tamanho da amostra foi calculado segundo metodologia proposta por F.Y.Hsieh (106)

$$n = n_1 * \frac{1}{1 - R^2} = n_1 * VIF$$

Com n_1 dado por:

$$n_1 = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

Onde :

$$\bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$Z_{\alpha/2}$ = valor na distribuição gaussiana para um nível de significância de 5 %

$Z_{1-\beta}$ = valor na distribuição gaussiana para um poder de teste de 80 %

VIF = fator de inflação de variância

Do resultado do estudo piloto com 50 pacientes, obteve-se que a proporção de pacientes que não aderiram ao uso da estatina entre aqueles que adquiriram o medicamento na rede pública foi a igual a 0,30 e a proporção de pacientes que aderiram ao uso da estatina entre aqueles que não adquiriram a medicação na rede pública foi igual a 0,60. Usando um teste Binomial para $P_1 = 0,30$ versus $P_2 = 0,60$ com um nível de significância de 5 % e um poder de teste de 80 % obteve-se uma amostra de tamanho igual a 84 pacientes. Depois de se ajustar para um VIF = 1,44, uma amostra de tamanho igual a 121 foi necessária para se obter um poder desejado para uma regressão logística com 11 variáveis confundidoras.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Com relação aos critérios de inclusão foram estudados indivíduos de ambos os sexos, agrupados segundo faixa etária, a saber, 45-59 anos; 60-69 anos e 70-85 anos. Aqueles indivíduos que faziam uso de estatinas prescritas segundo as recomendações(3) e deveriam ter uso crônico com tempo igual ou maior que 1 (hum) ano.

Os critérios de exclusão foram: os indivíduos com desordens psiquiátricas ou neurológicas ou portadores de hipotireoidismo e terapia modificadoras de lípidos que não estatina, tais como niacina, genfibrozil, fenofibrato ou sequestrantes biliares como colestiramina, estes não foram incluídos em alguns estudos(34) pois nenhuma destas drogas foram consideradas de primeira linha para diminuição de LDL-c nas situações analisadas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística.

Este tipo de modelo produz estimativas de odds ratios (OR) frequentemente interpretado como uma estimativa da razão de prevalência (RP). Entretanto o odds ratio (OR) não se aproxima muito bem da razão de prevalência (RP) quando o risco inicial é alto (>10%), e nessas situações, interpretar o odds ratio (OR) como se fosse razão de prevalência (RP) é inadequado.

Alguns modelos estatísticos alternativos que podem estimar diretamente a razão de prevalência (RP) e seu intervalo de confiança vêm sendo discutidos na literatura. Vem sendo sugeridos modelos de regressão de Poisson como boas alternativas para se obter estimativas da razão de prevalência (RP) ajustadas para variáveis de confusão.

Nos estudos de corte transversal é possível atribuir o valor unitário ao tempo de seguimento de cada participante, como estratégia para obtenção da estimativa por ponto da razão de prevalência, pois não há seguimento real dos participantes nesse tipo de estudo epidemiológico. Neste estudo foi empregada a regressão de Poisson aplicada a dados binomiais, o erro para o risco relativo é superestimado, mas este problema pode ser corrigido usando o procedimento de variância robusta, conforme proposto por Lin & Wei (1989).

As análises dos dados consistiram na obtenção de frequências das variáveis de interesse; obtenção das prevalências com os respectivos intervalos de confiança das características das variáveis em estudo associadas à adesão ao uso de estatina, análise bivariada empregando como medida de efeito a razão de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança; análise de regressão de Poisson múltipla com variância robusta. Considerou-se como variável dependente as adesões ao uso da estatina e como variáveis independentes a aquisição ou não da medicação na rede pública de saúde, aspectos sócio-demográficos, tratamento clínico, gerenciamento de níveis de colesterol, relação médico-paciente e condições de saúde dos pacientes.

Multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada segundo metodologia proposta por Allison, 1999. Este considerou como limite da presença de

multicolinearidade se o indicador de tolerância assume valores menores que 0,40, que é calculado realizando-se análises de regressão linear de cada variável independente sobre todas as outras variáveis exploratórias, calculando-se o coeficiente de determinação (R^2) e subtraindo-se 1 (um) do resultado.

Para a análise dos dados foi empregado o programa SAS 9.2.

5 RESULTADOS

A prevalência de adesão ao uso de estatinas foi calculada para cada variável estudada segundo as tabelas 1 e 2. Nos dados relativos ao sexo, observou-se que no sexo masculino houve 60% de adesão à estatina, mostrando superioridade em relação ao feminino (50%).

Valores que mostraram sugestivas diferenças referem-se a frequência de exames para dosagem dos níveis de colesterol sanguíneo onde os maiores percentuais 66% e 64% deveram-se respectivamente na realização de exame de dosagem de lípidos na frequência de uma vez a cada três meses e uma vez ao ano. Ver tabela 3. Também foi observado resultado significativo em prevalência no que se refere à adesão a estatina e obtenção pelos indivíduos da medicação sempre ou na maioria das vezes na rede pública.

A renda familiar mostrou que valores de mais que seis salários mínimos relacionou-se a maior aderência (64%) em relação aos indivíduos que informaram renda mensal menor ou igual a dois salários e aos que informaram renda mensal na faixa de dois a seis salários.

Por outro lado, indivíduos que usam menos que quatro comprimidos ao dia mostraram maior aderência, 65% em relação ao outro grupo dos que fazem uso igual a quatro comprimidos ou maior.

Quanto aos efeitos colaterais à medicação estatina, ao mostrarem maiores valores percentuais, levaram a redução da aderência em 35%.

As variáveis como grau de escolaridade, gerenciamento sobre os níveis de gordura no sangue, presença de dislipidemia diagnosticada previamente ao uso da medicação, presença de doenças cardiovasculares, prevenção primária ou secundária, tempo de uso de estatina, prescrição por cardiologista e aquisição na rede pública

não mostraram diferenças estatisticamente significativas, quando correlacionadas separadamente para adesão a estatinas.

Foram elaboradas duas tabelas contendo os dados referentes à razão de prevalência (RP) bruta e ajustada conforme modelo de Poisson múltiplo com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança e p-valor segundo tabelas 4 e 5.

Na análise bivariada da razão de prevalência (RP bruta), observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a adesão ao uso de estatina e as seguintes variáveis: faixa etária 70 a 85 anos (RP = 1,65; IC 95 %: 1,10 – 2,48) e frequência de exames uma vez a cada três meses (RP = 3,33; IC 95 %: 1,15 – 9,65) e uma vez a cada seis meses (RP = 2,87; IC 95%: 1,02 – 8,10) e uma vez a cada ano (RP = 3,23; IC 95%: 1,4 – 9,17). O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,60 a 0,95 indicando que não existe forte multicolinearidade entre as variáveis independentes. Ver tabelas 3 e 4.

Na análise multivariada observou-se que o sexo, renda, níveis de gordura no sangue, presença de dislipidemia e de doenças cardiovasculares, prevenção, tempo de uso da estatina, comprimidos usados, exceto estatina, prescrição por cardiologista e efeitos colaterais não estiveram significativamente associadas à adesão ao uso da estatina.

Por outro lado, a frequência de exames com realização de uma vez a cada três meses apresentou um leve aumento na associação mantendo-se associada positivamente com a adesão ao uso da estatina, quando comparado com o grupo que realiza exames com intervalo maior que um ano (RP = 3,43; IC 95%: 1,14 – 10,31), ou seja, pacientes que apresentam frequência de exames uma vez a cada três meses apresentam uma prevalência de adesão ao uso da estatina 3,43 vezes mais do que aqueles pacientes com frequência de exames com mais de um ano. Para o nível de uma vez a cada ano, houve uma queda na associação, mas manteve-se associada positivamente com a adesão ao uso da estatina (RP = 3,15; IC 95 %: 1,035 – 9,65). Por outro lado, para o nível uma vez a cada seis meses houve uma redução na associação, que deixou de estar associada com a adesão ao uso da estatina (RP = 2,77; IC 95%: 0,94 – 8,12).

Interações entre aquisição da estatina na rede pública com as demais variáveis estudadas foram verificadas. Observou-se que a interação entre a aquisição da estatina na rede pública com a idade mostrou-se significativa. Para aqueles pacientes que adquiriram a estatina sempre ou na maioria das vezes na rede pública e têm entre 70 a 85 anos de idade apresentam uma prevalência de adesão à estatina 89% maior

do que aqueles pacientes que raramente ou nunca adquiriram a estatina na rede pública e têm entre 60 a 69 anos (RP = 1,89; IC 95%: 1,04 – 3,43).

6 DISCUSSÃO

Este trabalho foi baseado em método indireto (escala de Morisky e questionário) para levantamento de aderência à estatina na amostra estudada, foi observada maior prevalência de aderência à estatina pelo sexo masculino (60%) em relação ao sexo feminino (50%), ver figura 4, que corrobora resultados da literatura. Evidenciou-se que o sexo é preditor de aderência e a maioria dos estudos mostraram menor aderência no sexo feminino. (107)

Na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose (54) os valores do colesterol total foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas.

Em artigo de revisão sobre o assunto a faixa etária teve estreita relação com aderência onde indivíduos entre 50-69 anos de idade apresentaram maiores valores do que os mais idosos (mais que 70 anos) e os mais jovens (menor que 50 anos). (108) No entanto em nossos resultados em tabela 5, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a adesão ao uso de estatina e as seguintes variáveis: a razão de prevalência de indivíduos na faixa etária 70 a 85 anos e frequência de exames uma vez a cada três meses e uma vez a cada seis meses e uma vez a cada ano em comparação aos outros grupos etários. Embora trabalhos tenham mostrado que indivíduos com idade ao redor de 75 anos mostraram menores frequências de aderência a estatinas (33). No entanto nosso resultado pode relacionar-se a indivíduos portadores de doença cardiovascular e o fato de novas recomendações baseadas em análise de subgrupo do CARE Trial nas quais indivíduos com idade maior que 65 anos obtiveram risco de morte por doença cardiovascular significativamente reduzido em 45%, desta forma prevê-se melhor aderência a estatinas. (109)

Também foi evidenciado em resultados de trabalhos de revisão associação entre o aumento do número de medicações cardiovasculares e o aumento de aderência. (110).

Similarmente, o diagnóstico de hipertensão ou diabetes foi associado com melhor aderência.

Apesar de existirem poucos estudos com amostras significativas, incremento dos testes dos níveis lipídicos e redução dos custos de compra da estatina , os resultados pareceram estar associados com melhor aderência(108)

Indivíduos que apresentaram frequência de exames uma vez a cada três meses apresentam um prevalência de adesão ao uso da estatina 3,43 vezes maior que aqueles pacientes com frequência de exames com mais de um ano em nosso estudo. Na literatura foi verificada maiores reduções dos níveis séricos de LDL-C durante os primeiros três meses de terapia com estatina foi associada a maior aderência a terapia redutora de lipídeos.(111) Brookhart et al. observaram que testes de colesterol e consultas médicas foram bons preditores de aumento de aderência.

Mc Ginnis et al encontraram que aderência a estatinas é complexa e afetada por múltiplos fatores. Médicos deveriam confirmar aderência, identificar as razões de não aderência e implementar intervenções para aumentar aderência, como educação do paciente e acompanhamento.

As taxas médias de aderência , em artigos na literatura, são habitualmente estimadas pelo percentual de doses prescritas da medicação administrada por um período de tempo(12). Estas taxas são altas, em geral, em situações de tratamento agudo; quando comparado com as situações de uso crônico. Persistência entre pacientes em condições crônica é desapontadoramente baixa, declinando mais dramaticamente nos primeiros seis meses de terapia . (112)

O tempo de uso de estatinas constitui-se um forte preditor de aderência desde o início da terapia apesar de encontrarmos neste estudo entre os grupos até um ano com 59% aderência, de um a dois anos 50% , e maior que dois anos prevalência de 57%, sugestivo de uma amostra homogênea em relação a estes intervalos de tempo.

Na prevenção primária e secundária o presente estudo não apresentou diferenças significantes estatisticamente apesar de observarmos resultado de prevalência relacionada à aderência maior em prevenção primária (60,78 %) em relação a secundária (52,86%) segundo figura 9 ,ou seja observamos maior aderência a estatinas em indivíduos que encontravam-se em uso do medicamento em prevenção primária. Desta forma poderíamos aventar algumas possibilidades para o resultado encontrado dentre elas o custo dos medicamentos usados na prevenção secundária pois somam-se aos medicamentos da doença de base. Por outro lado Jackevicius et al encontraram taxas de persistência até 2 anos de aproximadamente 40% dos indivíduos com síndromes coronárias agudas, e 36% para indivíduos que utilizavam estatinas para doenças coronárias crônicas e 26% para prevenção primária.

Em estudo sobre aderência a estatina em indivíduos pós intervenções cardiovasculares como cirurgia de revascularização do miocárdio e angioplastia coronária percutânea foi encontrada baixa taxa de aderência a estatina, resultado que parece contraditório ,mas foi aventado que o comportamento dos indivíduos que fazem uso da medicação deva relacionar-se ao entendimento da necessidade do uso da medicação para controle da doença cardiovascular ,pois indivíduos que iniciaram uso após eventos cirúrgicos apresentam menos sintomatologia recorrente em geral. (113)

O pré julgamento dos médicos a respeito de não aderência em indivíduos idosos com comprometimento cognitivo,funcional ou social é evidente e este comportamento poderia influenciar a não prescrição de medicações como estatina por receio de não aderência às demais medicações cardiovasculares no caso de indivíduos em prevenção secundária. (114)

Estudos anteriores de aderência de estatinas e custos têm sido conflitantes. Peterson et al encontraram a curto prazo (menor que 1 ano) que aderência a estatinas mostrou pouca correlação entre o total global de despesas médicas e o custo da medicação(115)

Em contraste, indivíduos avaliados com hipercolesterolemia e indivíduos com uso recente de estatinas encontraram melhor aderência a estatinas e menor custo total de gastos com cuidados de saúde. (116 ,117)

Em indivíduos após infarto agudo do miocárdio, Rasmussen et al encontraram que a aderência a estatinas foi associada com redução de 81% do risco relativo em infarto miocárdico recorrente e 53% redução do risco relativo em todas as causas de mortalidade.

A associação entre aderência e risco cardiovascular está de acordo com estudos prévios como o estudo de Munger et AL em 2007. Nesta revisão, a não aderência medicamentosa foi responsável por vários efeitos adversos nos resultados econômicos e de saúde, incluindo risco aumentado de morte entre indivíduos com infarto do miocárdio prévio, estimou-se custo anual de \$396 a \$792 milhões e 33% a 66% em medicações relacionadas a internações.

A renda mensal constitui-se importante preditor de aderência a medicações. Encontramos maiores prevalências para aderência a estatinas em rendas maiores que seis salários mínimos (64,29%), figura 12. em relação aos grupos comparados mostrando uma associação positiva entre os fatores. Apesar de fatores como raça

,sexo e nível socioeconômico não terem sido relacionados com o nível de aderência medicamentosa de acordo com alguns artigos(118) outros mostraram que indivíduos com maior renda apresentaram maiores níveis de aderência a estatina.(119)

Devemos considerar o custo da medicação como importante preditor de aderência.Em estudo recente foi observado que em metade dos indivíduos entrevistados a maior razão de mudança de medicação ou interrupção da estatina em 36% foi o custo,sendo 13% consideraram ter havido perda da eficácia da medicação e 16% mudaram o medicamento. (120)

Um método recomendado para aumentar aderência é promover cobertura monetária completa para estatinas, especialmente para indivíduos de alto risco (por exemplo, após infarto do miocárdio). Várias análises têm determinado que a redução dos subsídios ou a obtenção de estatinas sem subsídios poderiam aumentar aderência e reduzir hospitalizações, procura de unidades de emergência e mais adequadamente custos, especialmente nas populações de risco mais elevado(117, 121, 122).

No Brasil a partir de 17 de maio de 2012 foi publicado em Diário Oficial da União a operacionalização da “Farmácia Popular” que contribuiu para maior acesso da população a medicamentos dentre eles as estatinas a preço subsidiado pelo Governo em farmácias privadas,fato que contribui para melhora da aderência a estatina.

Para aqueles indivíduos que adquiriram a estatina sempre ou na maioria das vezes na rede pública e têm entre 70 a 85 anos de idade apresentaram uma prevalência de adesão à estatina 89% maior do que aqueles pacientes que raramente ou nunca adquiriram a estatina na rede pública e têm entre 60 a 69 anos . A interação entre a aquisição da estatina na rede pública com a idade mostrou-se significativa podendo sugerir que fatores como as recomendações atuais sobre uso das estatinas e a disponibilização de estatinas genéricas poderiam aumentar a aderência a estatina nesta faixa etária . Podemos também considerar que o resultado reforça que o aumento da aderência a estatina esteve relacionado ao custo da medicação .(120)

Na região Centro-Oeste,em dados do Datasus de 2010, indivíduos acometidos por doença cardíaca isquêmica e cerebrovasculares e apresentarem mais que 60 anos de idade, apresentaram taxa de 70% dos indivíduos,figura 2. A descontinuação da terapia com estatinas resulta em retorno dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade do colesterol (LDL-C) ao limítrofe com um mês e um aumentado risco de infarto do miocárdio e morte(123, 124).

Conforme apresentado na literatura , os não aderentes tiveram menor conhecimento sobre estatinas, acreditaram que estas medicações eram desnecessárias e tiveram menor continuidade no relacionamento com seus cuidadores comparados com os aderentes. Também para a realização da prescrição é preciso intimidade com as recomendações e uma relação médico-paciente estreita para aumentar aderência. A perícia pode gerar recomendações quando o cardiologista é o prescritor ou cuidador, existindo significativo aumento da aderência(125).

Estas diferenças podem dever-se a necessidade de programas com métodos para aumentar a orientação dos pacientes bem como o entendimento da necessidade e dos benefícios da terapia com estatinas.

O número de comprimidos ingeridos diariamente pelos indivíduos constituiu-se maior prevalência de aderência (65%)quando menor que quatro comprimidos em relação ao grupo comparado(mais que quatro comprimidos).

A polifarmácia tem efeito danoso na aderência porque muitos indivíduos não entendem a complexidade dos esquemas de tratamento e tem dificuldade de organizar seus horários para acomodar estes esquemas.(126)

O aumento da aderência devido a dose única de medicação mostrou-se vantajosa, estudo encontrou que maior aderência tem traduzido um baixo risco de eventos cardiovasculares ao longo do tempo, quando comparado com pacientes não aderentes. (127)

No entanto, Pittman et al mostrou que aderência a estatina(definida com uso de percentual por dias cobertos de pelo menos 80%) correlacionou-se com melhora dos resultados e diminuição dos custos relativos em saúde para indivíduos que foram aderentes somente em 60% a 79% do tempo.(128)

Em nossos resultados considerou-se efeitos colaterais qualquer motivo informado pelo paciente que tenha sido implicado na interrupção da medicação estatina pelo mesmo e desta forma observa-se maior aderência em indivíduos que negaram efeitos colaterais com estatina (58,88%) se contrapondo aos que informaram a presença dos mesmos(35,71%),figura 16 .

Efeitos colaterais com estatina tem sido citados como motivos primários para descontinuidade da estatina em aproximadamente dois terços de usuários habituais. (120)

No entanto as estatinas são em geral bem toleradas e o risco dos efeitos colaterais tais como miopatia, rabdomiólise e insuficiência renal aguda não justifica a pobre aderência observada à terapia.(129, 130)

Este estudo possui limitações no que se refere ao instrumento utilizado, questionário ajustado mas não validado para as variáveis analisadas apesar de basear-se na literatura em fatores que contribuem para adesão a estatina. Nossos resultados basearam-se em prevalência considerando métodos indiretos para avaliação de aderência medicamentosa e não especificamente o percentual de cobertura pelo tempo como outros trabalhos. Também devemos considerar que os indivíduos que respondem ao questionário podem ser responsáveis pelo viés de informação pelo desejo de agradar o médico entrevistador.

Apesar das considerações citadas os achados refletem a necessidade de pacientes, médicos e farmacêuticos em identificar aqueles indivíduos dislipidêmicos que necessitam beneficiarem-se do aconselhamento e monitoramento da medicação e Programas governamentais ou campanhas educativas no sentido de informar aos indivíduos a importância e as recomendações das recomendações sobre o assunto.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de aderência a estatinas encontrada de 60% dentre o grupo estudado.

O perfil dos indivíduos corresponde a indivíduos em faixa etária maior que 75 anos que obtém estatina pela rede pública de fornecimento sempre ou na maioria das vezes e são avaliados através de testes laboratoriais para dosagem de colesterol sanguíneo com frequência a cada 3 meses.

REFERÊNCIAS

1. Roger VL GA, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
2. Schweikert B HM, Meisinger C, et al. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur Heart J*. 2009;30(4):436-43.
3. Stewart RAH kA. Non-adherence to medication and cardiovascular risk. *N Z Med J [Internet]*. 2011; 124:[6-10 pp.].
4. Graham I AD, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
5. Downs JR CeM, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22.
6. Shepherd J CS, Ford I, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-7.
7. Organization WH. Cardiovascular disease (CVDs) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/2011> [cited 2012 April ,21].
8. Sabate E e. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003.
9. Berg JS DJ, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer -Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother*. 1993;27:1-24.
10. Simpson SH ED, Majumdar SR, Pardwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15.
11. Majumdar SR GJ, Soumerai SB. Undertreatment of hyperlipidemia in the secondary prevention of coronary artery disease. *J Gen Intern Med*. 1999;14:711-7.
12. Osterberg L BT. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
13. Ridker PM JSG. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-7.

14. AM D. Improving patient adherence. *Clin Diabetes*. 2006;24:71-7.
15. Meichenbaum D TD. *Facilitating Treatment Adherence:A Practitioner's Guidebook*. New York,NY: Plenum Press; 1987.
16. Caetano PA LJ, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy:examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther*. 2006;28:1411-24.
17. Cramer JA RA, Burrell A,Fairchild CJ,Fuldeore MJ,Ollendorf DA,Wong PK. Medication compliance and persistence:terminology and definition. *Value Health*. 2008;11:44-7.
18. Munger MA VTB, LaFleur J. Medication nonadherence :an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*. 2007;9(58).
19. Claxton AJ CJ, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
20. Shalansky SJ LA, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1363-8.
21. Morisky DE GL, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
22. Benner JS TJ, Ballantyne CM,Prasad C,Bullano MF,Willey VJ,Erbey J,Sugano DS. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl.(3):13-23.
23. Helin-Salmivaara A LP, Korhonen MJ,Halava H,Junnila SYT,Kettunen R,Neuvonen PJ,Martikainen JE,Ruokoniemi P,Saastamoinen LK,Virta L,Huupponen Rh. Long-term persistence with statin therapy:A nationwide register study in Finland. *Clin Ther*. 2008;30(2):2228-40.
24. 4S. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). 1999;344:1383-9.
25. LIPID. The long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease Study Group.Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
26. Douglas GM KK, Tanuseputro P,Lim J,Mustard CA,Anderson GM,Ardal S,Alter DA,Laupacis A. Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease:modelling study. *BMJ*. 2006;322(7555):1419.
27. Geers HCJ, Bouvy ML, Heerdink ER. Estimates of statin discontinuation rates are influenced by exposure and outcome definitions. *Los Estimados de*

Descontinuação de Uso de Estatinas se Ven Influenciados por las Definiciones de Exposición y Resultados. 2011;45(5):576-81.

28. Quilliam BJ, Perez HE, Andros V, Jones P. Quantifying the effect of applying the NCEP ATP III criteria in a managed care population treated with statin therapy. *J Manag Care Pharm.* 10. United States 2004. p. 244-50.
29. Raffel CO WH. Drug insight: Statin use in the elderly. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(6):318-28.
30. Rasmussen JN CA, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2007;297(2):177.
31. Ho PM RJ, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836.
32. Avorn J LA, Bohn RL, Monane M, Mogun H, Leborier J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA.* 1998;279:1458-62.
33. Benner JS GR, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002;288:455-61.
34. J. S. The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): Benefits of pravastatin therapy in compliant subjects. *Circulation.* 1996;94(Suppl):I-539.
35. Anonymous. Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults Treatment Panel III. In: *JAMA*, editor. 2001. p. 2486-97.
36. Schwartz GC OA, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study: a randomized controlled Trial. *JAMA.* 2001;285:1711-8.
37. Liberopoulos EN FM, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug.* 2008;7:717-25.
38. Law MR WN, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423.
39. Schedlbauer A SK, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD 004371.
40. Caramelli B FF. Prevenção das complicações da aterosclerose: do estilo de vida à análise farmacoeconômica das estatinas. *Rev Bras Med.* 2004;61(7):460-7.
41. Jackevicius CA MM, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:462-7.

42. Mc Donnell PJ JM. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1331-6.
43. Levy G ZM, Jusko WJ. Developing compliance instructions for drug labeling. *Clin Pharmacol.* 2000;68:586-91.
44. Wittels EH HJ, Gotto AM Jr. Medical costs of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol.* 1990;65:432-40.
45. Perreault S BL, Lamarre D, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;61:667-74.
46. Cherry SB BJ, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health.* 2009;12:489-97.
47. Chang DC SW, Cutler D, Jan S, Fisher MA, Liu J, Avorn J, Solomon D, Brookhar MA, Choudhry NK. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care.* 2010;48(3):196-202.
48. Mansur AP MA, Tsubo CE, Simão DT, Yoshi FR, Daci K. Prescription and adherence to statins of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(2):115-8.
49. Lolio CA LP, Lira AC. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-1989. *Arq Bras Cardiol.* 1995;64:195-9.
50. Duncan BB SM, Polanczyk CA, Mengue SS. Altas taxas de mortalidade por doenças não transmissíveis em populações brasileiras. *Rev Assoc Med Bras.* 1992;38:138-44.
51. Lolio CA LP, Lira AC. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-1989. *Arq Bras Cardiol.* 1995;64(3):213-6.
52. Vieira JLC PV, Moriguchi EH. How much do we pay for a benefit? A Descriptive Cost Analysis of the Use of Statins. The Need for a National Cost-Effectiveness Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(5):414-8.
53. Smith GD SF, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J.* 1993;306:1367-73.
54. Sposito AC CB, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armanganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricanello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malaquias MV, Izar MC, Magalhães

- ME,Schmidt MI,Scartezini M,Nobre M,Foppa M,Forti NA,Berwanger O,Gebara OC,Coelho OR,Maranhão RC,dos Santos Filho RD,Barreto S,Kaiser S,Ihara S,Carvalho Td,Martinez TL,Relvas VVG,Salgado W, *Cardiologia. SBd. [IV Brazillian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention:Departament of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. 2007;88 Suppl 1:2-19.*
55. Sposito AC BM. Dislipidemia e Aterosclerose. In: RD. DS, editor. *Cardiologia Livro-Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. SP: Manole; 2012. p. 658-74.*
56. Arnett DK EG, Riley WA. Arterial stiffness:a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol. 1994;140(669-82).*
57. Suwaidi JA HS, Higano ST,Nishimura RA,Holmes DR Jr,Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation. 2000;101:948-54.*
58. Wolfrum S JK, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:729-36.*
59. Madamanchi NR VA, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:29-38.*
60. Tsimikas S WJ. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation. 2001;103:1930-2.*
61. Cunningham KS GA. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest. 2005;85:9-23.*
62. O'Rourke MF SJ, Vlachopoulos C,Duprez D,Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness;definitions and reference values. *Am J Hypertens. 2002;15:426-44.*
63. Dilaveris P GG, Riga M,Synetos A,Stefanadis C. Beneficial Effects of Statins on Endothelial Dysfunction and Vascular Stiffness. *Curr Vasc Pharmacol. 2007;5:227-37.*
64. Sliz D MA, Filipack KJ,Naruszewicz M. 3ST-POL Trial:standards of statin use in Poland in the context of the European Society of Cardiology guideliness. *Pol Arch Med Wewn. 2010;120(9):12-59.*
65. Giannini SD FN, Diament J. Hipolipemiantesl.Ação Predominante na Hipercolesterolemia. In: Batlouni M RJ, editor. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular. São Paulo.2004. p. 473-93.*
66. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF.Heart Protection of Cholesterol lowering with sinvastatin in 20,536 high risk individuals:a randomised placebo-controlled Trial., (2002).
67. McTaggart F BL, Davidson R,Holdgate G,McCormick A,Shneck D,Smith G,Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin,a new 3 hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol. 2001;87(5A):28B-32B.*

68. Tsiara S EM, Mikhailidis DP. Early vascular effects of statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):540-6.
69. Creager MA CJ, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990;86:228-34.
70. Simon BC CL, Cohen RA. Oxidized low density lipoprotein cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest.* 1990;86:75-9.
71. Murohara T KK, Ohgushi M, Sugiyama S, Ohta Y, Yasue H. LPC in oxidized LDL elicits vasoconstriction and inhibits endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol.* 1994;297:H2441-9.
72. Leung WH LC, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet.* 1993;341:1496-500.
73. O'Driscoll G GD, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997;95:1126-31.
74. De Caterina R LP, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TE, Gimbrone MA, Shin WS, Liao JK. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 1995;96(1):60-8.
75. Kibbe M BT, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc Res.* 1999;43:650-7.
76. Barton M KW. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(4):322-30.
77. Li DY CH, Mehta JL. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized LDL, and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res.* 2001;52(1):130-5.
78. Cardoso E MI, Fornari L, Monachini MC, Mansur Ade P, Caramelli B. Eletrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors for ischemic heart disease in an adult population from São Paulo, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(3):231-6.
79. WB. K. The Framingham study: Its 50 years legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb.* 2000;6:60-6.
80. Caramelli B FF, Helfenstein FA. Prevenção das complicações da aterosclerose: do estilo de vida à análise farmacoeconômica das estatinas. *Rev Bras Med.* 2004;61(7):460-7.
81. Rosenson RS BA. Statin use in the acute coronary syndromes: cellular mechanism and clinical evidence. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(6):625-30.

82. Aikawa M RE, Sugiyama S ,et al. An HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001;103:276-83.
83. Baetta R DE, Comparato C, Calore M, Rossi A, Teruzzi C, Paoletti R, Fumagalli R, Soma MR. Proapoptotic effect of atorvastatin on stimulated rabbit smooth muscle cells. *Pharmacol Res*. 1997;36(2):115-21.
84. Cameli P JR. Angiogenesis in cancer and others diseases. *Nature*. 2000;407:249-57.
85. Franz Alber DJ, Frick M, Dichtl W, Schwarzacher SP, Pachinger O, Weidinger F. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1951-5.
86. Kontopoulos AG AV, Pehlivanidis AN, Demetriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(1):22-7.
87. Rosenson RS KW. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:325-31.
88. PK. S. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time? *Circulation*. 2000;101:1758-9.
89. PR. H. Inflammatory alterations in the myocardial microcirculation. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:2555-9.
90. Sardo MA CM, Cinquegrani M, Bonaiuto M, Maesano A. Effects of atorvastatin on sICAM-1 and plasma nitric oxide levels in hypercholesterolemic subjects. *Clin Appl Tromb Hemost*. 2002;8(3):257-63.
91. Kinlay S RN, Libby P, Ganz P. Effect of atorvastatin on C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: a sub-study of the MIRACL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(Suppl A):304A.
92. Jialal I SD, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Deveraj S. Effect of Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitivity CRP levels. *Circulation*. 2001;103(15):1933-5.
93. Weitz-Schmidt G WK, Brinkmann V. Statins selectively inhibit LFA-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Med*. 2001;7:687-92.
94. Rosenson RS LG. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):171-80.
95. Milionis HJ EM, Mikhailidis DP. Platelets and lipid lowering interventions. *Platelets*. 1999;10:357-67.
96. Szczeklik A UA, Musial J, Gajewski P, Swadzba J, Jankowski M. Antithrombotic actions of statins. *Med Sci Monit*. 2001;7(6):1381-5.

97. Puccetti L BF, Bova G, Cercignami M, Palazzuoli A, Console E, Autei A, Pasqui AL. Effect of diet and treatment with statins on platelet-dependent thrombin generation in hypercholesterolaemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(6):378-87.
98. Wiesbauer F KC, Zorn G, Maurer G, Huber K, Hojta J. HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular endothelial cells in vitro: a comparative study using different statins. *Br J Pharmacol.* 2002;135(1):284-92.
99. Elisaf M MD. Statins and renal function. *Angiology.* 2002;53:493-502.
100. Staffa JA CJ, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;346:539-40.
101. Ucar M MT, Dahlqvist R. HMG reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug saf.* 2000;22:441-57.
102. Horsman Y DJ, Hravengt C. Biochemical changes and morphological alterations of the liver in guinea-pigs after administration of simvastatin. *Pharmacol Toxicol.* 1990;67:336-9.
103. Zamor PJ RM. Liver function tests and statins. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):338-41.
104. FA F. Pharmacokinetics of statins. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Suppl 5):9-14.
105. Korhonen MJ H-SA, Huupponen R. Dynamics of long-term statin therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:925-31.
106. Hsieh FY BD, Larsen MD. A Simple Method of Sample Size Calculation for Linear and Logistic Regression. *Statics in Medicine.* 1998;17:1623-34.
107. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):311-6.
108. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 44. United States 2010. p. 1410-21.
109. Lewis SJ ML, Sacks FM, Jonhstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med.* 1998;129(9):681-9.
110. Yang CC JS, Testa MA. Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs: the effects of comorbidities and patient characteristics. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:84-91.
111. Benner JS, Pollack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 62. United States 2005. p. 1468-75.

112. Haynes RB MH, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002;288:2880-3.
113. Kulik A SWH, Levin R, Choudhry N.K. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *American Journal of Cardiology*. 2011;107(10):1409-14.
114. Motivala AA CC, Srinivas VS, Dai D, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL, Fonarow GC. Changes in Myocardial Infarction Guideline Adherence as a Function of Patient Risk: an end to Paradoxical Care? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1760-5.
115. Peterson AM MW. Pharmacoeconomic Impact of non-compliance with statins. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:13-25.
116. Sokol MC MK, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
117. Aubert RE YJ, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care*. 2010;16:101-9.
118. R B. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther*. 1998;20:764-71.
119. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care*. 2010;48(3):196-202.
120. Cohen JD BE, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-15.
121. Gibson TB MT, Axelsen K, Baser O, Rublee DA, McGuigan KA. Impact on statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures. *Am J Manag Care*. 2006;12:SP11-SP9.
122. Ellis JJ ES, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations: should we target patients with the most to gain? *J Gen Intern Med*. 2004;19:638-45.
123. DA H. Estimation of the impact of noncompliance on pharmacokinetics: an analysis of the influence of dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:871-8.
124. Ho PM SJ, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7.
125. Mauskop A BW. Predictors of statin adherence. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:553-8.
126. Stone VE HJ, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK, HERS STUDY. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV

- patients' understanding of their regimens:survey of women in the her study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;2:124-31.
127. Chapman RG YJ, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovascular Disord*. 2010;10(29).
128. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *American Journal of Cardiology*. 2011;107(11):1662-6.
129. Gaist D RL, Huerta C,Hallas J,Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy:a population -based follow-up study. *Epidemiology*. 2001;12(5):565-9.
130. Law M RA. Statin safety:a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C-60C.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO



Projeto de Tese de Mestrado UnB / Adesão ao Tratamento com estatinas

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Nome:	sexo: (F) (M)
Idade:	
Profissão:	Escolaridade:
Endereço:	
Bairro:	Renda mensal:

1- Porque você usa estatina?

() prescrição médica () por conta própria () por orientação de terceiros

2- Você sabe o valor dos níveis de gorduras no sangue?

() sim () não

3- Para o controle dos níveis de gordura no sangue qual a freqüência de exames solicitados ?

() 1x a cada 3 meses () 1x a cada 6 meses () 1x ao ano () outra:

4- Qual o diagnostico clinico do paciente ?

() Dislipidemia () doenças cardiovasculares () diabetes mellitus () outras:

5- Tipo de prevenção para o uso de estatina: () primária () secundária

6- Há quanto tempo faz uso de estatina?

() há um ano () um a dois anos () mais que dois anos () outro

7- A estatina é adquirida na rede publica de saúde?

() Sim () na maioria da vezes () Raramente () Não

8- Quantos comprimidos você toma ao dia exceto a estatina?

() 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

9- A sua medicação estatina foi prescrita por cardiologista?

() sim () não se resposta for "não" qual a especialidade?

10- Você já teve efeitos colaterais quando em uso da estatina? () sim () não () não sei

APENDICE B – ESCALA DE MORISKY

Tabela 1. Escala Morisky: Não- 0 ponto, Sim- 01 ponto; escore total de 0- alta aderência, 1 a 2 média aderência, 3 a 4- baixa aderência.

1-Você sempre esquece de tomar seu medicamento?
SIM ou NÃO
2-Você é descuidado com a freqüência de tomada de medicação?
SIM ou NÃO
3-Quando você se sente melhor você as vezes interrompe a tomada do seu medicamento?
SIM ou NÃO
4- As vezes se você senti-se pior ao tomar o medicamento,você interrompe o seu uso?
SIM ou NÃO

Adaptado de Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.

ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0132/2011

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 077/2011 – ADESÃO AO TRATAMENTO COM ESTATINAS.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 02/05/2013

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 04 de maio de 2011.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone/Fax: 3325-4955 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907
BRASILIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

Tabela 1 - Prevalência de adesão ao uso de estatina conforme as variáveis estudadas

Variáveis	Frequência (n = 121)	Prevalência de Adesão ao uso de Estatina (%)	IC 95 %
Sexo			
Masculino	68	60,29	48,50 – 72,09
Feminino	53	50,94	37,29 – 64,60
Renda			
≤ 2 S.M	60	53,33	40,53 – 66,14
2 a 6 S.M	33	54,55	37,31 – 71,78
> 6 S.M	28	64,29	46,28 – 82,29
Faixa Etária			
45 a 59 anos	43	60,46	45,64 – 75,29
60 a 69 anos	45	42,22	27,58 – 56,86
70 a 85 anos	33	69,70	53,79 – 85,60
Níveis de Gordura no Sangue			
Sim	46	54,35	39,75 – 68,95
Não	75	57,33	45,98 – 68,69
Frequência de Exames			
1 x a cada 3 meses	18	66,67	44,58 – 88,76
1 x a cada 6 meses	54	57,41	44,03 – 70,79
1 x a cada ano	34	64,71	48,41 – 81,00
Mais de 1 ano	15	20,00	0,00 – 40,53
Presença de Dislipidemia			
Não	69	52,17	40,22 – 64,13
Sim	52	61,54	48,12 – 74,95
Presença de Doenças Cardiovasculares			
Não	53	62,26	49,03 – 75,50
Sim	68	51,47	39,42 – 63,52
Prevenção			
Primária	51	60,78	47,19 – 74,38
Secundária	70	52,86	40,99 – 64,72
Tempo de Uso de Estatina			
1 ano	22	59,09	38,25 – 79,93
1 a 2 anos	22	50,00	28,81 – 71,19
> 2 anos	77	57,14	45,93 – 68,35
Comprimidos exceto estatina			
Menos de Quatro	20	65,00	43,80 – 86,20
Quatro ou mais	101	54,45	44,60 – 64,31
Prescrição por Cardiologista			
Sim	104	56,73	47,07 – 66,39
Não	17	52,94	28,87 – 77,01
Efeitos Colaterais com Estatina			
Sim	14	35,71	10,25 – 61,17
Não	107	58,88	49,42 – 68,34
Aquisição na Rede Pública			
Sempre ou Maioria das Vezes	57	59,65	46,73 – 72,57
Raramente ou Nunca	64	53,12	40,72 – 65,53

Tabela 2 - Prevalência adesão estatina por sexo, faixa etária

Variáveis	Frequência	% adesão estatina	IC 95%
n=121			
Sexo			
masculino	68	60,29	48,50 -72,09
feminino	53	50,94	37,29-64,60
F.etária			
45-59 a	43	60,46	45,64-75,29
60-69 a	45	42,22	27,58-56,86
70-85 a	33	69,7	53,79-85,60

Tabela 3 - Prevalência adesão estatina por frequência de exames colesterol e aquisição na rede pública.

variáveis	Frêquencia	% adesão estatina	IC 95%
n=121			
Frequência exame			
1x 3 meses	18	66,67	44,58-88,76
1x 6 meses	54	57,41	44,03-70,79
1x ano	34	64,71	48,41-81,00
mais 1 ano	15	20	0,00-40,53
Aquisição rede pública			
sempre ou maioria x raramente	57	59,65	46,73-72,57
ou nunca	64	53,12	40,72-65,53

Tabela 4 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson múltiplo com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança e p-valor

Variáveis	RP Bruta		RP Ajustada	
	RP (IC 95 %)	p-valor	RP (IC 95%)	p-valor
Sexo				
Masculino	1,18 (0,85 – 1,64)	0,3126	1,13 (0,81 – 1,58)	0,4858
Feminino	1,00	-	1,00	
Renda				
≤ 2 S.M	1,00	-	1,00	-
2 a 6 S.M	1,02 (0,69 – 1,51)	0,9104	0,92 (0,62 – 1,38)	0,7016
> 6 S.M	1,20 (0,84 – 1,73)	0,3141	1,00 (0,67 – 1,49)	0,9824
Faixa Etária				
45 a 59 anos	1,43 (0,94 – 2,18)	0,0927	-	
60 a 69 anos	1,00	-	-	
70 a 85 anos	1,65 (1,10 – 2,48)	0,0164	-	
Níveis de Gordura				
Sim	1,00	-	1,00	-
Não	1,05 (0,76 – 1,47)	0,7501	1,12 (0,79 – 1,61)	0,5196
Frequência de Exames				
1x por 3 meses	3,33 (1,15 – 9,65)	0,0265	3,43 (1,14 – 10,31)	0,0278
1x por 6 meses	2,87 (1,02 – 8,10)	0,0465	2,77 (0,94 – 8,12)	0,0634
1x a cada ano	3,23 (1,14 – 9,17)	0,0272	3,15 (1,03 – 9,65)	0,0446
Mais de 1 ano	1,00	-	1,00	
Presença de Dislipidemia				
Não	1,00	-	1,00	-
Sim	1,18 (0,86 – 1,61)	0,2994	1,00 (0,50 – 1,98)	0,9977
Presença de D. Cardiovasc.				
Não	1,21 (0,89 – 1,65)	0,2314	1,23 (0,59 – 2,57)	0,5718
Sim	1,00	-	1,00	-

Tabela 5 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson múltiplo com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança e p-valor.

Variáveis	RP Bruta		RP Ajustada	
	RP (IC 95 %)	p-valor	RP (IC 95%)	p-valor
Prevenção				
Primária	1,15 (0,84 – 1,57)	0,3805	0,81 (0,48 – 1,35)	0,4130
Secundária	1,00	-	1,00	-
Tempo de Uso de Estatina				
1 ano	1,18 (0,69 – 2,03)	0,5470	1,57 (0,92 – 2,69)	0,0980
1 a 2 anos	1,00	-	1,00	-
> 2 anos	1,14 (0,72 – 1,81)	0,5698	1,22 (0,78 – 1,91)	0,3810
Outros comprimidos				
Menos de Quatro	1,19 (0,83 – 1,72)	0,3455	1,20 (0,80 – 1,81)	0,3822
Quatro ou mais	1,00	-	1,00	-
Prescrição por Cardiologista				
Sim	1,07 (0,66 – 1,73)	0,7771	1,14 (0,73 – 1,77)	0,5726
Não	1,00	-	1,00	-
Efeitos Colaterais Da Estatina				
Sim	1,00	-	1,00	-
Não	1,65 (0,80 – 3,39)	0,1738	1,60 (0,73 – 3,52)	0,2380
Aquisição na Rede Pública				
Sempre ou na maioria das vezes	1,12 (0,82 – 1,54)	0,4696	-	-
Raramente ou Nunca	1,00	-	-	-
Aquisição na Rede Pública X Idade				
Sempre/maioria das vezes e 70-85 anos	-	-	1,89 (1,04 – 3,43)	0,0353
Raramente/Nunca e 60-69 anos	-	-	1,00	-
Na maioria das vezes e 70-85 anos	-	-	1,02 (0,66 – 1,58)	0,9296
Raramente/Nunca e 45 a 59 anos	-	-	1,00	-

Figura 1- Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório .Brasil,2010,Datasus.

Taxa de Mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório								
Brasil 2010 -DATASUS								
Faixa etária	0-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-69 anos	70-79 anos	80 anos e mais	Total
Doenças isquêmicas do coração	562	1.994	7.169	15.927	22.373	26.070	25.731	99.826
Doenças cerebrovasculares	1.014	1.862	5.649	11.102	17.471	27.250	35.302	99.650
Demais doenças do aparelho circulatorio	2.734	3.152	7.367	13.995	21.626	31.396	46.225	126.495
	4.310	7.008	20.185	41.024	61.470	84.716	107.258	325.971

Figura 2 -Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório .Região Centro-Oeste,2010,Datasus.

Taxa de Mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório								
Região CENTRO-OESTE 2010 -DATASUS								
Faixa etária	0-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-69 anos	70-79 anos	80 anos e mais	Total
Doenças isquêmicas do coração	4	10	54	117	144	186	194	709
Doenças cerebrovasculares	9	25	71	105	143	221	330	904
Demais doenças do aparelho circulatorio	32	59	149	203	267	291	366	1.367
	45	94	274	425	554	698	890	2.980

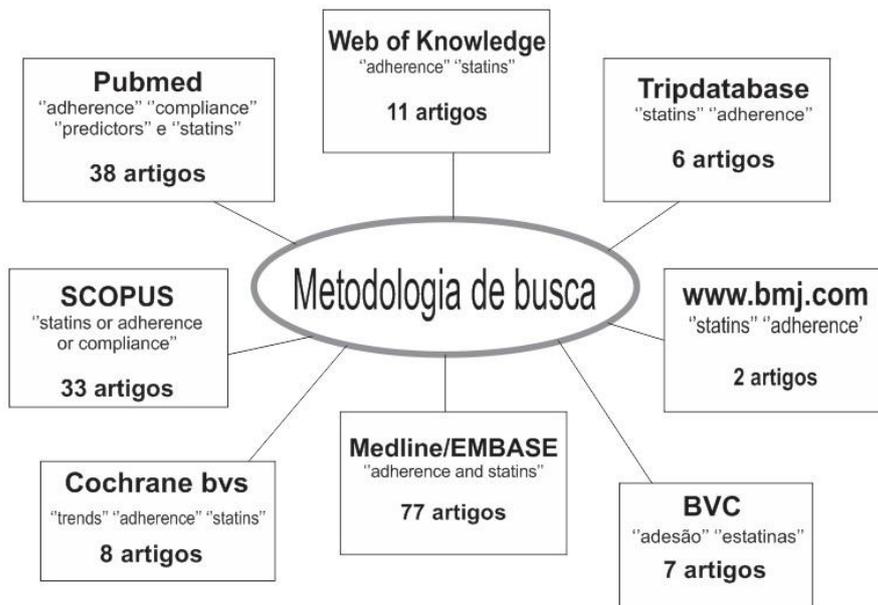


Figura 3 - Metodologia de busca.

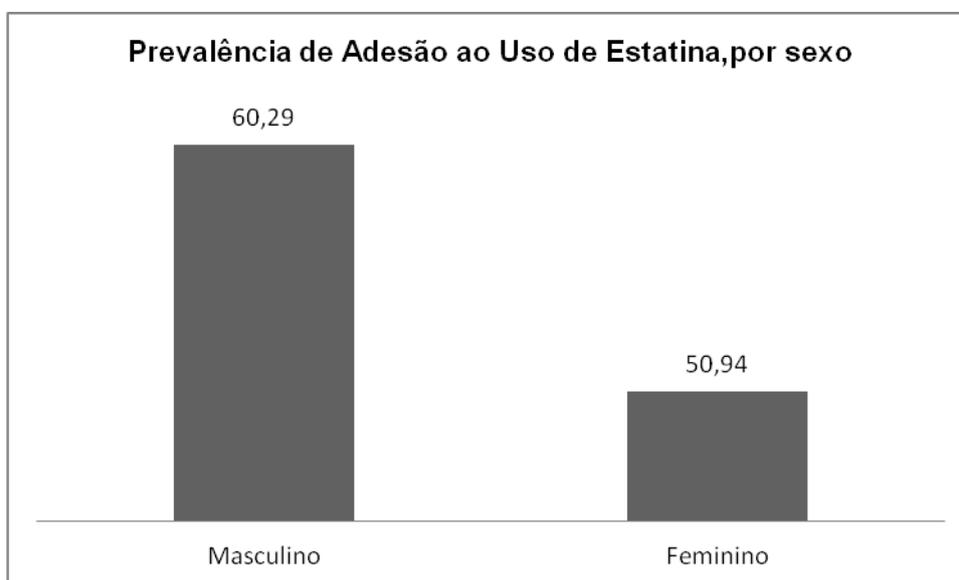


Figura 4 - Prevalência de Adesão ao uso de estatina por sexo.

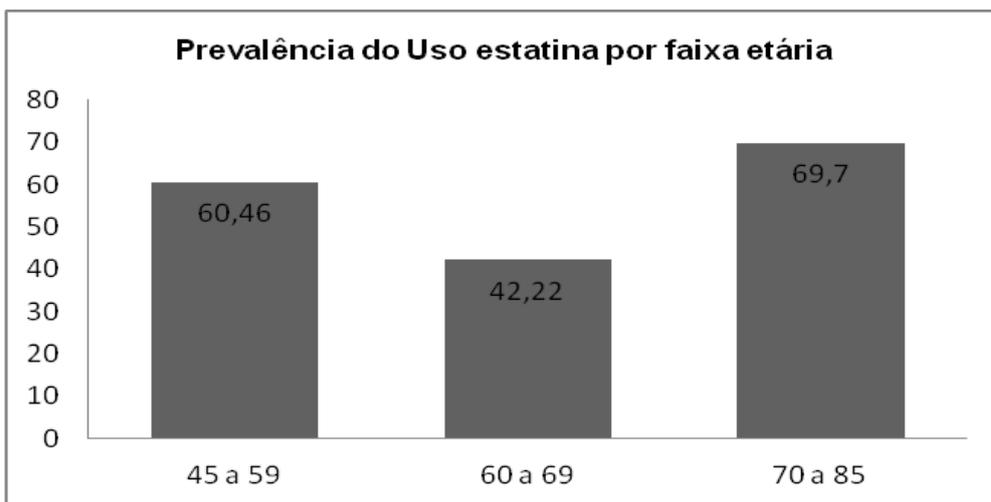


Figura 5 - Prevalência de Adesão ao uso de estatina por faixa etária.

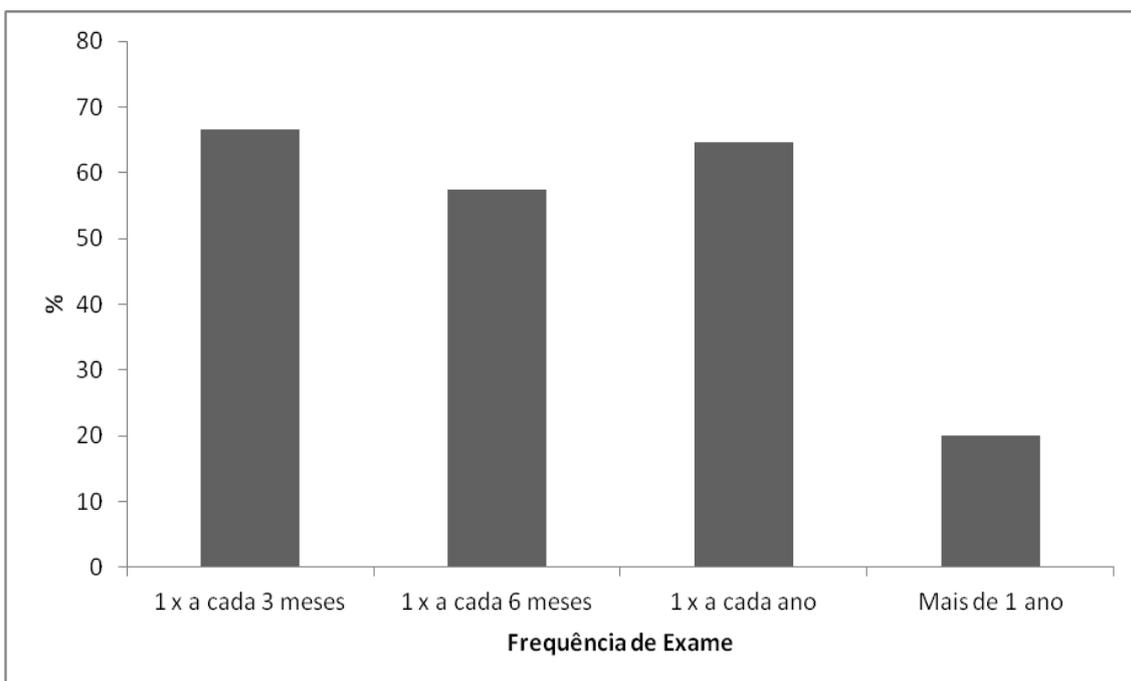


Figura 6 - Prevalência do uso de estatina por frequência de exame.

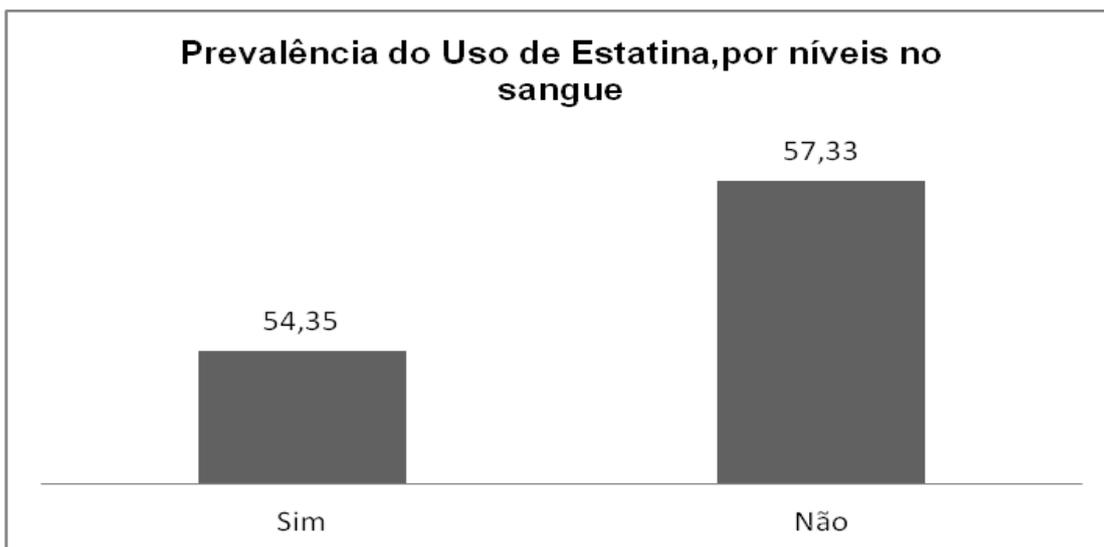


Figura 7 - Prevalência do uso de estatina por níveis de lípidos normais no sangue.

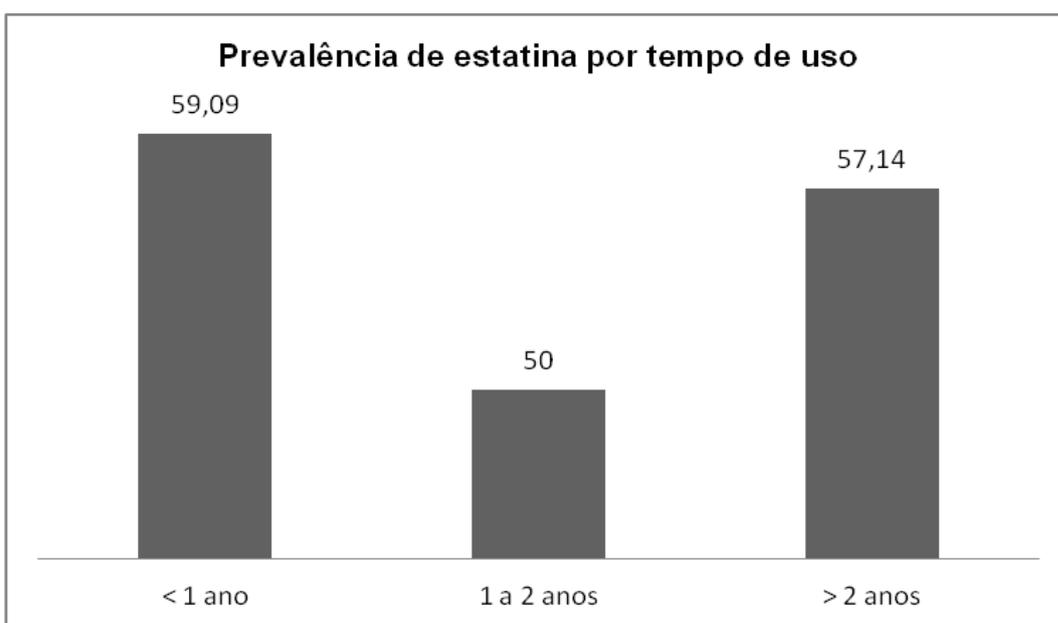


Figura 8 - Prevalência do uso de estatina por tempo de uso da estatina.

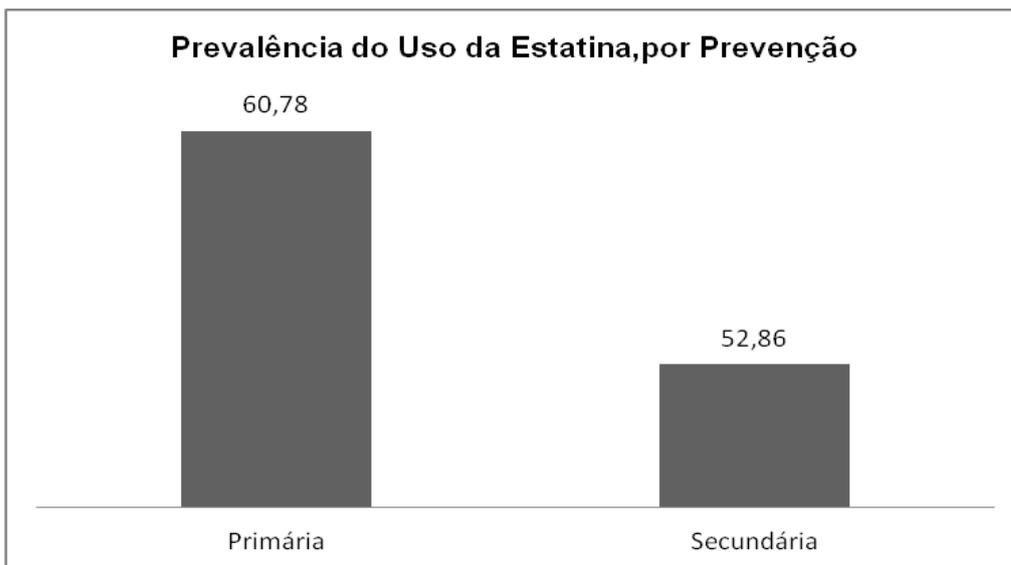


Figura 9 - Prevalência do uso da estatina por tipo de prevenção.

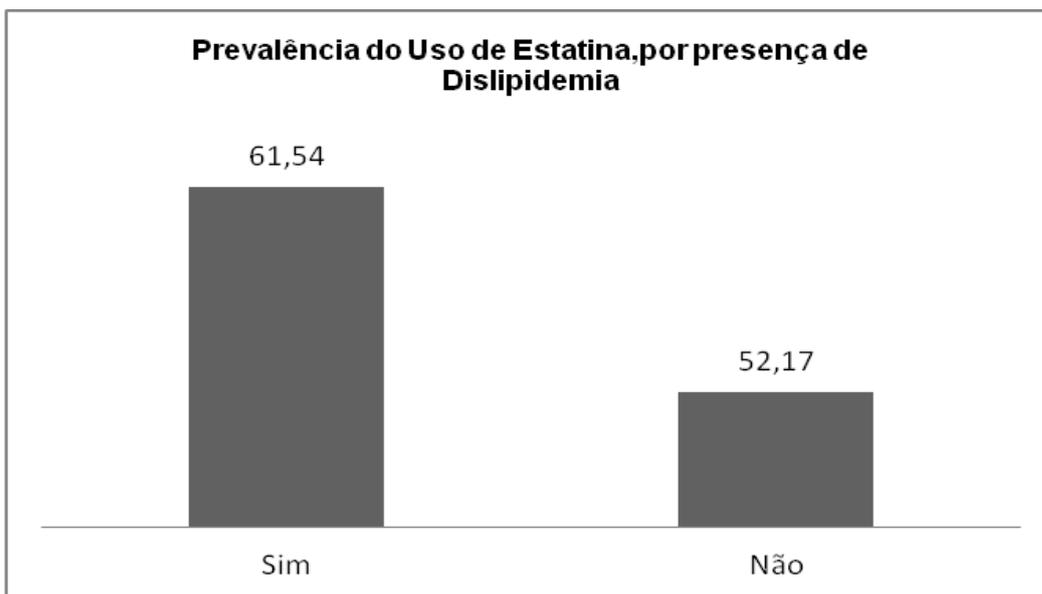


Figura 10 - Prevalência do uso da estatina por presença de dislipidemia.

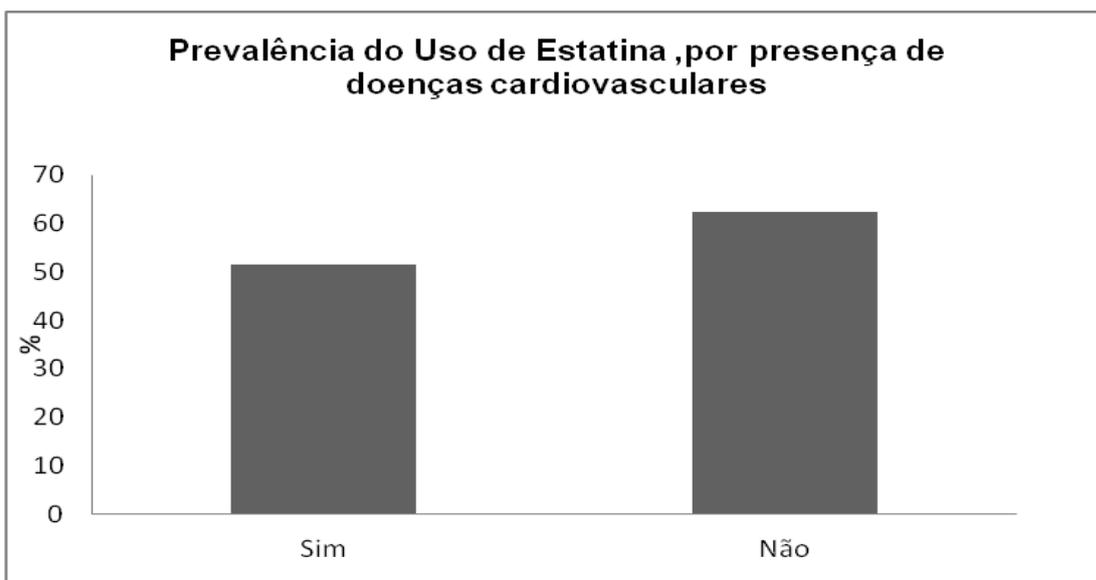


Figura 11 - Prevalência do uso de estatina por presença de doenças cardiovasculares.

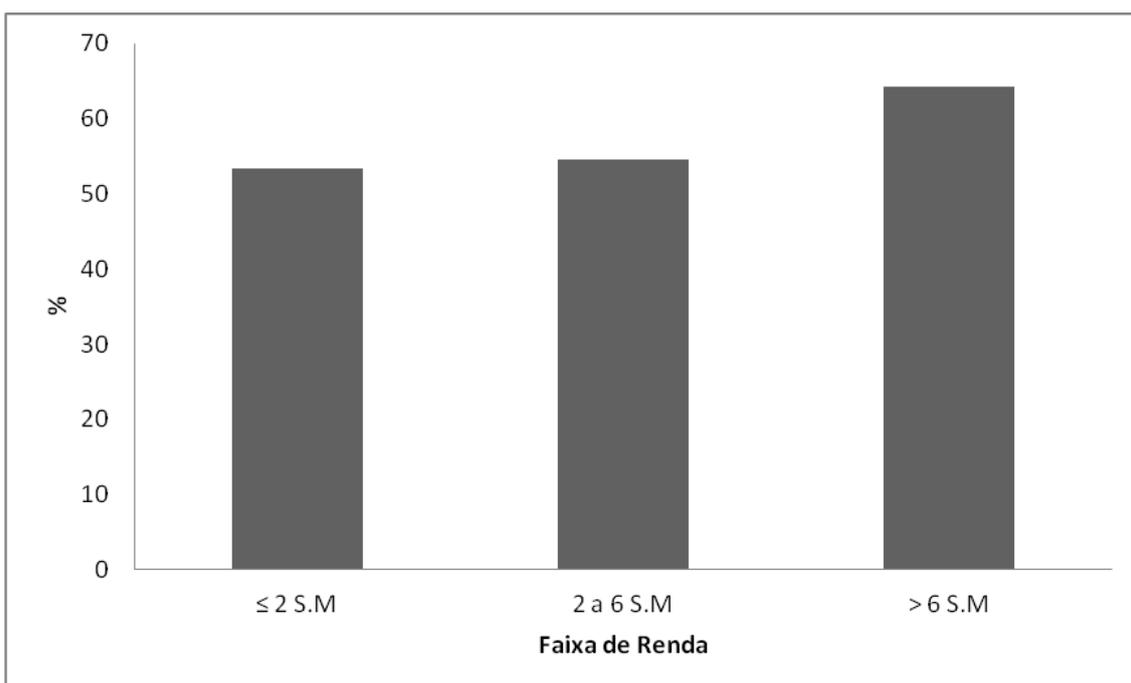


Figura 12 - Prevalência do uso de estatina por faixa de renda.

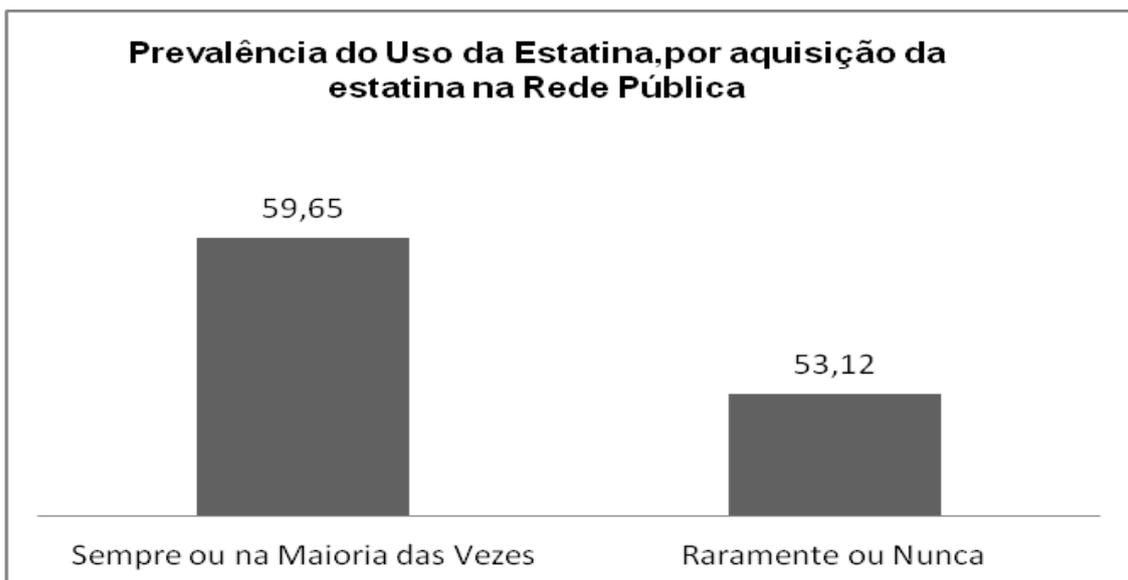


Figura 13 - Prevalência do uso da estatina por aquisição na rede Pública.

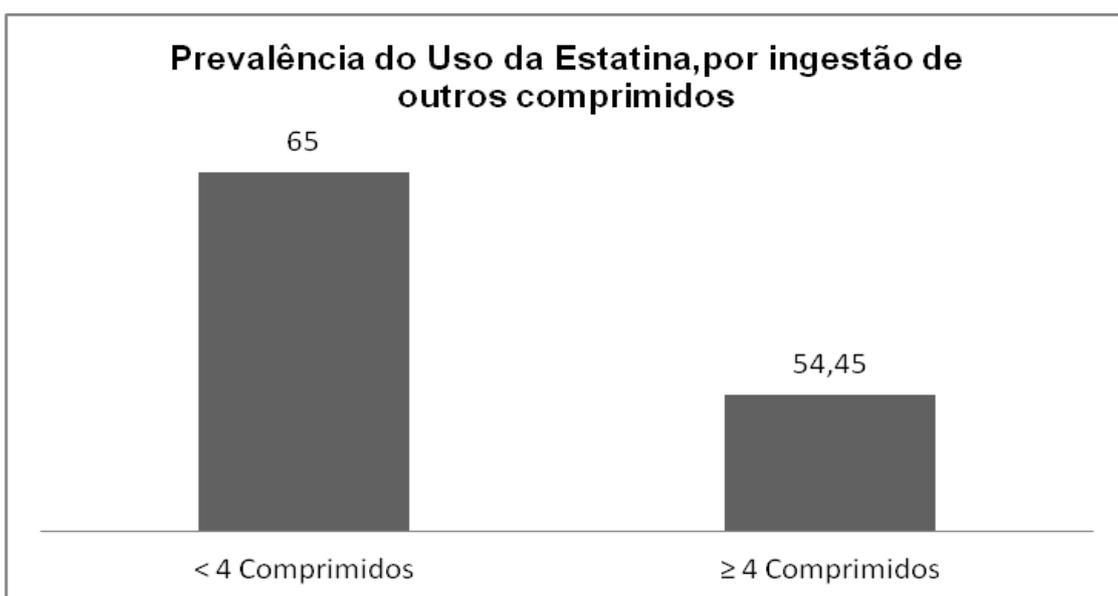


Figura 14 - Prevalência do uso da estatina por ingestão de outros comprimidos.

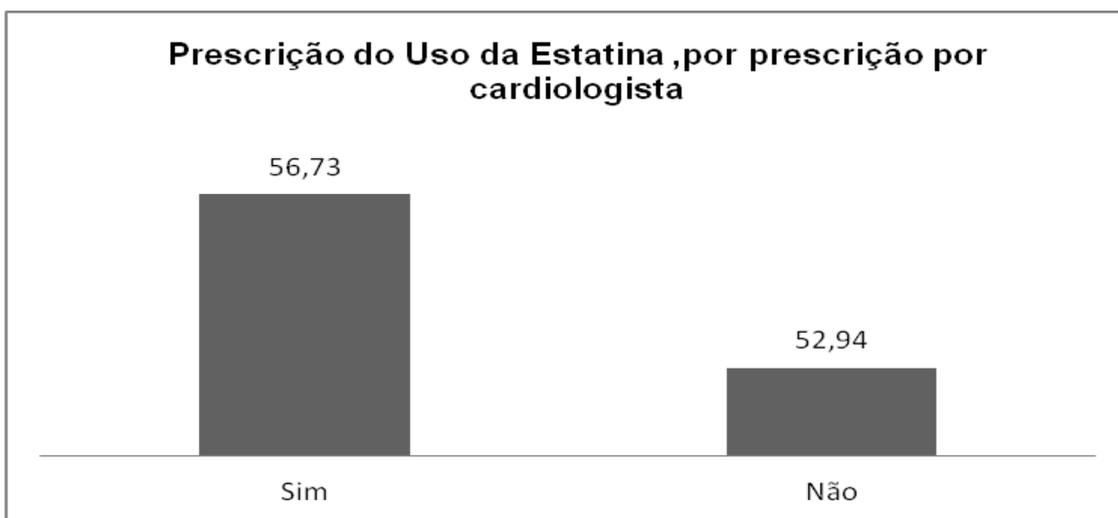


Figura 15 - Prevalência do Uso da estatina por prescrição por cardiologista.

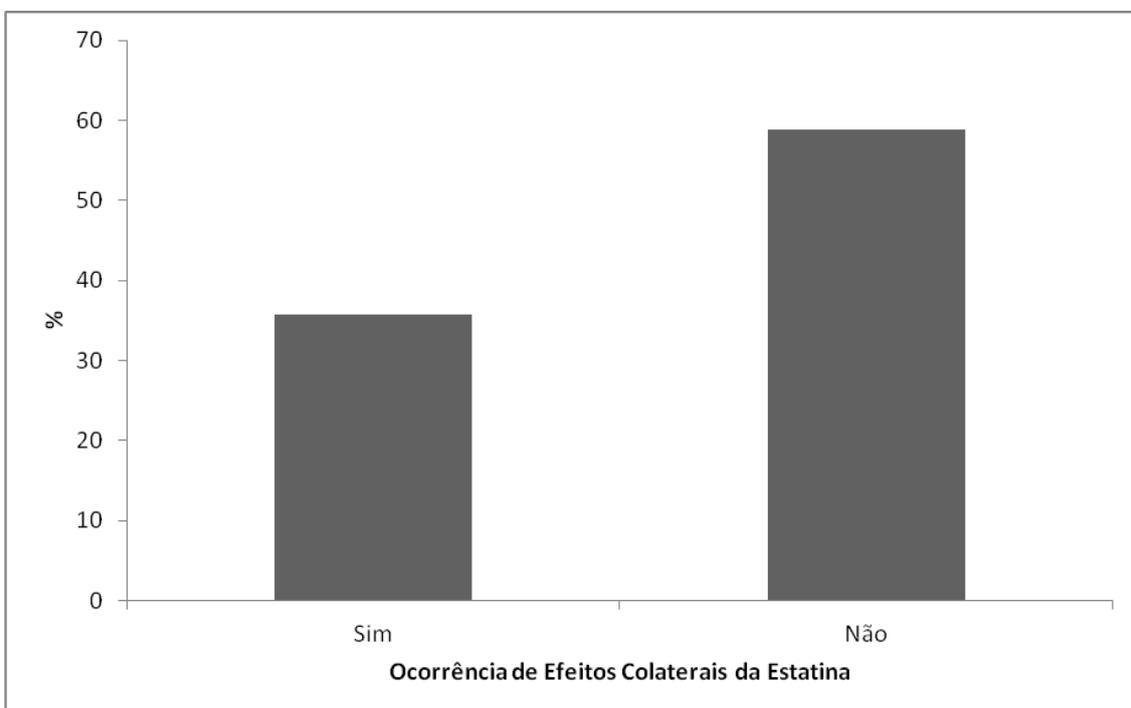


Figura 16 - Prevalência do uso da estatina por ocorrência de efeitos colaterais da estatina.