

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

RENATA CRISTINA REZENDE MACEDO DO NASCIMENTO

**USO DE ESTATINAS NOS SISTEMAS PÚBLICOS DE SAÚDE DO BRASIL E
DA ESCÓCIA - ACHADOS E IMPLICAÇÕES**

Belo Horizonte – Minas Gerais

Mai de 2018

RENATA CRISTINA REZENDE MACEDO DO NASCIMENTO

**USO DE ESTATINAS NOS SISTEMAS PÚBLICOS DE SAÚDE DO BRASIL E
DA ESCÓCIA - ACHADOS E IMPLICAÇÕES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do grau de doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Dr. Francisco de Assis Acúrcio

Coorientadores: Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Dra. Juliana Álvares

Belo Horizonte – Minas Gerais

Mai de 2018



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA RENATA CRISTINA REZENDE MACEDO DO NASCIMENTO

Realizou-se, no dia 21 de maio de 2018, às 14:00 horas, na sala 3062B3 da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, a 15ª defesa de tese, intitulada *USO DE ESTATINAS NOS SISTEMAS PÚBLICOS DE SAÚDE DO BRASIL E DA ESCÓCIA - ACHADOS E IMPLICAÇÕES*, apresentada por RENATA CRISTINA REZENDE MACEDO DO NASCIMENTO, número de registro 2014718037, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, à seguinte Comissão Examinadora: Professores doutores Francisco de Assis Acurcio - Orientador (UFMG), Augusto Afonso Guerra Junior - Coorientador (UFMG), Juliana Alvares - Coorientadora (UFMG), Maria das Graças Braga Ceccato (UFMG), José Ricardo de Paula Xavier Vilela (UNIMED/FELUMA), Leonardo Maurício Diniz (UFMG) e Antônio Ignácio de Loyola Filho (CPqRR/FIOCRUZ).

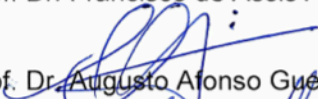
A Comissão considerou a tese:

Aprovada

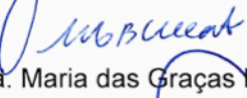
Reprovada

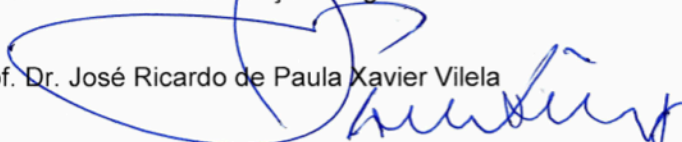
Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 21 de maio de 2018.



Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio


Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior


Profa. Dra. Juliana Alvares


Profa. Dra. Maria das Graças Braga Ceccato


Prof. Dr. José Ricardo de Paula Xavier Vilela


Prof. Dr. Leonardo Maurício Diniz


Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho

Dedico esse trabalho à minha mãe, que incondicionalmente me apoia e acredita que posso ser mais e melhor; ao meu grande amor Mário, por ser um companheiro muito melhor do que eu poderia sonhar; ao meu pai, luz constante em minha caminhada; e aos Sistemas Universais de Saúde.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo lindo dom da vida e por todas as oportunidades de crescimento, e à Maria, expressão maior do amor de mãe, pela proteção constante.

À minha amada mamãe Conceição, exemplo de doação, força e superação, pelo apoio incondicional e por aceitar minha ausência para realizar o sonho do doutorado sanduiche.

Ao meu Mário, companheiro incansável, que abraçou este sonho comigo, cuidou do meu pai como um filho e foi extremamente generoso, abrindo mão de alguns sonhos para viver os meus.

Ao meu pai, que fisicamente iniciou esta caminhada comigo e agora, em outro plano, permanece sempre presente, luz constante a me guiar.

Ao meu orientador, Francisco de Assis Acúrcio, pelo incentivo inicial para o doutorado, pela orientação dedicada e cuidadosa, pela disponibilidade e confiança para desenvolvimento do trabalho e por me inspirar constantemente com sua sabedoria e forma leve de viver e ensinar.

Aos meus coorientadores Augusto Afonso Guerra Júnior e Juliana Álvares, por todo aprendizado e pelos constantes questionamentos. Serei sempre grata a vocês por acreditarem em mim e pela presença amiga em todos os momentos de desafio pessoal e profissional.

Ao primeiro doutor da família, meu querido tio e pai 2 Maurício Antônio Carneiro, pelo exemplo de dedicação acadêmica e pelo apoio em toda minha jornada.

Aos meus familiares, que sempre estão presentes e me apoiam direta e indiretamente. Especial agradecimento à Geovana, minha filha do coração; à Meire, prima-irmã que tantas vezes me acolheu em sua casa e em seu colo; tia Angelina, minha mãe 2, e todos que, além de cuidarem de mim, cuidam do meu maior tesouro!

Aos professores Brian Godman, Marion Bennie e Amanj Kurdi pelo acolhimento na Universidade de Strathclyde, pelo apoio durante o doutorado sanduiche e pelas oportunidades de aprendizado.

Aos amigos Aline Seabra, Andreia Barbosa, Daniel Faleiros, Eveline Seabra, Flávia Zambelli, Juliana Ribeiro, Juliane Nepomuceno, Solange Teixeira, Yara Drumond e a todos os demais que compartilharam esta caminhada, pelas palavras amigas, pelas pausas para o café, pelo acolhimento em suas casas e tantos momentos especiais...

Às amigas Alessandra Almeida e Livia Lemos, pelos incentivos constantes e pela companhia tão especial durante minha estadia em Glasgow. À Isabella Piassi, eterna parceira, pelo carinho, pelas dicas e trocas de experiências.

À Isabel Gomes, pela parceria nas análises estatísticas, pelas discussões e suporte tão importantes para a realização deste trabalho.

À toda equipe PNAUM-Serviços, em especial Alessandra Maciel, Carolina Zampirolli, Clarisse Melo F. N. Costa, Daniel Faleiros, Jans Bastos Izidoro e Vânia Eloisa Araújo pela parceria durante o planejamento, coleta e limpeza do banco de dados, e análises subsequentes. Um especial agradecimento à prof. Micheline Rosa Silveira pelas importantes contribuições para a elaboração do artigo Polifarmácia.

Aos componentes da banca de qualificação, Dra. Maria das Graças Ceccato, Dr. José Ricardo e Dr. Leonardo Diniz, pelas fundamentais contribuições para o aprimoramento desta tese.

Aos professores, funcionários e colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, pela convivência, suporte nos momentos de angústia e aprendizado. Um especial agradecimento ao Silas Lopes, pelo carinho e disposição constantes e à colega Geovana Simino, que com grande sensibilidade me ajudou a superar o momento de maior desafio desta caminhada e a entender que "o telefone só toca de lá pra cá"...

A Glasgow e a todas pessoas queridas que por lá encontrei, onde vivi momentos inesquecíveis e fiz novas e queridas amizades. Agradecimento especial a Natalie, Tanja e Emma, que em seis meses tornaram-se amigas queridas e cuja convivência iluminou meus dias, mesmo quando o céu de Glasgow insistia em permanecer cinza.

À toda equipe CCATES, pela oportunidade de aprendizado e pelos desafios compartilhados. Especial agradecimento aos queridos Rosângela Gomes, Wallace Barbosa (Iso), Marina

Morgado, Mariana Michel, Natália Freitas, Jéssica Barreto, Michael Ruberson e tantos que, com um sorriso amigo, apoiaram minha jornada.

E por fim, ao ensino de alta qualidade das Universidades públicas do Brasil, em especial à Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), onde me graduei em Farmácia e descobri o amor pela ciência e à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por me possibilitar grande crescimento e aprendizado.

EPIGRAFE

" De tudo ficaram três coisas:
a certeza de que estava sempre começando,
a certeza de que havia que seguir e a certeza de
que seria interrompido antes de terminar.
Fazer da interrupção um caminho novo, fazer da
queda um passo de dança, do medo uma escada,
do sonho uma ponte, da busca um encontro..."

Fernando Sabino

RESUMO

As estatinas tornaram-se parte integrante da prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular. Estudos de base populacional sobre utilização de estatinas ainda são escassos, sendo as principais evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados. O conhecimento do perfil de utilização dos medicamentos no mundo real é essencial para aprimorar os cuidados em saúde e fornece subsídios para o aperfeiçoamento das políticas públicas. Os objetivos deste estudo foram caracterizar a polifarmácia em pacientes atendidos na atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS) e identificar fatores associados; caracterizar o uso de estatinas no SUS e avaliar fatores associados; avaliar a adesão, a descontinuidade e a persistência do uso de estatinas na Escócia. Realizou-se um estudo transversal no Brasil, com amostra nacional representativa das cinco regiões, utilizando-se um plano de amostra complexa, em múltiplos estágios. As variáveis de interesse foram polifarmácia (uso de ≥ 5 medicamentos) e uso de estatina. Foram entrevistados pacientes maiores de 18 anos, de jul/2014 a maio/2015. As associações entre uso de estatinas, polifarmácia e covariáveis foram avaliadas por meio de regressão logística. Foi realizado também um estudo de coorte retrospectivo utilizando dados do sistema de saúde da Escócia, que incluiu pacientes adultos que iniciaram o uso de estatina entre jan/2010 e dez/2015. O tratamento com estatina foi estratificado em alta, moderada e baixa intensidade, conforme classificação do *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE). Avaliaram-se a descontinuidade e a persistência do tratamento, utilizando-se os métodos de ausência de reposição após período de graça de 60 dias e intervalo entre as reposições, respectivamente; adesão foi definida como PDC (proporção de dias cobertos) $\geq 80\%$. No Brasil, um total de 8.803 pacientes foram entrevistados, dos quais 6.511 eram usuários de medicamentos. A prevalência de polifarmácia foi de 9,4% na população geral e de 18,1% nos idosos (≥ 65 anos). Houve associação estatística entre polifarmácia e idade > 45 anos, presença de doenças crônicas, plano de saúde e regiões brasileiras. A prevalência de uso de estatinas foi de 9,4% sendo sinvastatina (90,3%) e atorvastatina (4,7%) as mais utilizadas. O uso de estatinas foi significativamente associado à idade, nível educacional, consumo de álcool e polifarmácia. Na Escócia, 73.716 pacientes (idade média $62 \pm 12,6$ anos) iniciaram o tratamento com estatina: alta intensidade (9,7%), moderada (88,3%), baixa (1,9%). As taxas de descontinuidade diferiram significativamente entre os níveis de intensidade (50,9% em alta intensidade vs. 75,5% em baixa intensidade), sendo a adesão e a persistência maiores entre os pacientes de alta intensidade. Este é o primeiro estudo de base populacional no Brasil a

avaliar o uso de estatinas na atenção primária do SUS. A polifarmácia é uma realidade e pode estar relacionada ao uso inadequado de medicamentos. Abordar as desigualdades no acesso e no uso de medicamentos é um passo importante para alcançar o real benefício das estatinas no Brasil. Na Escócia, a adesão e a persistência ao tratamento com estatinas permanecem um desafio. Entretanto, o aumento da intensidade da terapia com estatina não afetou negativamente a adesão e a persistência ao tratamento.

Palavras-chave: Estatinas. Doenças cardiovasculares. Polifarmácia. Uso de medicamentos. Segurança do paciente. Adesão. Persistência.

ABSTRACT

Statins have become an integral part of treatment to reduce cardiac events in patients with cardiovascular disease. Population-based studies on statins use are still scarce, with the main evidence from randomized clinical trials. Knowledge of the use of medicines in the real world is essential for improving health care and public policies. This study aims to characterize the polypharmacy in the primary health care patients of the Unified Health System (SUS) and to identify its associated factors; to characterize statin use in SUS and evaluate associated patient factors; and to evaluate adherence, discontinuation, and persistence of statins in Scotland. It was performed a cross-sectional study in Brazil, with a national representative sample from five regions, using a multi-stage complex sampling plan. The variables of interest were polypharmacy (use of ≥ 5 drugs) and use of statin. Patients over 18 years old were interviewed from 2014 July to 2015 May. The associations between statin use, polypharmacy and co-variables were assessed using logistic regression. It was also performed a retrospective cohort study using linked data from the National Health System of Scotland, including adult patients who initiated statin from 2010 January to 2016 December. Statin treatment was stratified into high intensity, moderate intensity, and low intensity, based on the *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) classifications. Treatment discontinuation and persistence were evaluated using the 60 days-refill-gap and anniversary methods, respectively; adherence was defined as PDC (proportion of day covered) $\geq 80\%$. In Brazil, a total of 8,803 patients were interviewed, of whom 6,511 were medicine users. The prevalence of polypharmacy was 9.4% in the general population and 18.1% in the elderly (≥ 65 years old). There was a statistically association between polypharmacy and age >45 , presence of chronic diseases, have health insurance, and regions of Brazil. The prevalence of statin use was 9.4% with simvastatin (90.3%) and atorvastatin (4.7%) being the most used. Statin use was significantly associated with age, educational level, alcohol consumption and polypharmacy. In Scotland, a total of 73,716 patients (mean age 62 ± 12.6) initiated statin therapy: high intensity (9.7%), moderate intensity (88.3%), low intensity (1.9%). Discontinuation rates differed significantly between intensity levels (50.9% in high intensity vs. 75.5% in low intensity). Adherence and persistence were highest among high-intensity patients. This is the first population based study in Brazil to assess statin use in SUS primary healthcare settings. Polypharmacy is a reality and may be related to inappropriate use of drugs. Addressing inequalities in access and use of medicines is an important step in achieving the full benefit of statins in Brazil. In Scotland, adherence and persistence to statin

therapy remain a challenge. However, increasing the intensity of statin therapy does not seem to negatively impact adherence and persistence to treatment.

Keywords: Statins. Cardiovascular diseases. Polypharmacy. Drug utilization. Patient safety. Adherence. Persistence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Reduções do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) com o uso de estatinas, conforme doses disponíveis no mercado brasileiro (FALUDI <i>et al.</i> , 2017, p.26)	30
Figura 2 -	Fluxograma de tratamento da Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, conforme Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do SUS, 2013 (BRASIL, 2013b, p. 139)	35
Figura 3 -	Conselhos de saúde (Health Boards) do NHS Escócia (SCOTTISH GOVERNMENT, 2017, p. 37)	36
Figura 4 -	Definições de adesão e persistência ao tratamento medicamentoso (CRAMER <i>et al.</i> , 2008b, p.45)	46
Figura 5 -	Plano amostral da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM Serviços), 2015	53
Figura 6 -	Obtenção da coorte de novos usuários de estatinas do NHS Escócia, período 2010-2015	60
Gráfico 1 -	Novos usuários de estatina na Escócia, conforme estatina prescrita e ano de início de tratamento	91
Figura 7 -	Descontinuidade do tratamento com estatinas, conforme intensidade de uso	92
Figura 8 -	Tempo até a primeira descontinuidade do tratamento com estatinas, considerando o método de intervalo entre as reposições (<i>refill-gap</i>), com intervalo aceitável de 60 dias	92
Figura 9 -	Análise de sensibilidade para o tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, considerando-se o método de intervalo entre as reposições (<i>refill-gap</i>), intervalos aceitáveis de 30, 90, 120 e 180 dias	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Municípios amostrados na PNAUM-Serviços, segundo estrato e região (ALVARES <i>et al.</i> , 2017)	54
Tabela 2-	Amostra planejada de usuários por estrato e região (ALVARES <i>et al.</i> , 2017)	55
Tabela 3 -	Características sociodemográficas dos usuários de medicamentos atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS	66
Tabela 4 -	Características de estilo de vida e indicadores de condições de saúde dos usuários de medicamentos atendidos na atenção primária em saúde do SUS	67
Tabela 5 -	Medicamentos mais utilizados pelos usuários em polifarmácia (cinco ou mais medicamentos) dos serviços de atenção primária do SUS, conforme classificação ATC	68
Tabela 6 -	Preditores de polifarmácia em usuários dos serviços de atenção primária em saúde do SUS	69
Tabela 7 -	Características sociodemográficas dos usuários de estatinas atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS	77
Tabela 8 -	Características de estilo de vida e indicadores de condições de saúde dos usuários de estatinas atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS	78
Tabela 9 -	Acesso, uso e adesão ao tratamento de estatinas nos serviços de atenção primária em saúde do SUS	80
Tabela 10 -	Preditores do uso de estatinas em usuários dos serviços de atenção primária em saúde do SUS, conforme modelo de regressão múltiplo.....	82
Tabela 11 -	Caracterização dos usuários de estatinas atendidos pelo NHS Escócia, conforme a intensidade de uso de estatinas, período de 2010 a 2015.....	90
Tabela 12 -	Adesão e persistência ao uso de estatina, conforme intensidade, em pacientes do NHS Escócia, 2010-2016	94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Redução da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c), conforme tipo e dose diária de estatina (NICE, 2014, p.45)	29
Quadro 2 -	Estatinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento de dislipidemias (BRASIL, 2013b).....	32
Quadro 3 -	Códigos Internacionais de Doença (CID) contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento de dislipidemias (BRASIL, 2013b, p.126).....	33
Quadro 4 -	População de estudo, unidade de sorteio e elementos da amostra	52
Quadro 5 -	Estatinas disponibilizadas pelo NHS da Escócia, estratificadas conforme intensidade de uso (NICE, 2014)	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Assistência Farmacêutica
AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
ARV	Antirretroviral
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNF	<i>British National Formulary</i>
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CHI	<i>Community Health Index</i>
CID-10	Código Internacional de Doenças
CK	Creatinoquinase
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DC	Doença Coronariana
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCV	Doença Cardiovascular
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
EA	Evento Adverso
EAM	Evento Adverso a Medicamento
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GP	<i>General Practitioner</i>
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HMG CoA	Hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
MS	Ministério da Saúde

NHS	<i>National Health Service</i>
NHSGGC	<i>NHS Great Glasgow and Clyde</i>
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PFPPB	Programa Farmácia Popular do Brasil
PIS	<i>Prescribing Information System</i>
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PRM	Problema Relacionado a Medicamento
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RODBC	<i>R Open Database Connectivity</i>
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIMD	<i>Scottish Index of Multiple Deprivation</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. REFERENCIAL TEÓRICO	24
2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES	25
2.2 AS ESTATINAS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	28
2.3 DIRETRIZES PARA A PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES	29
2.4 FORNECIMENTO DE ESTATINAS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).....	33
2.5 O SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE DA ESCÓCIA E O FORNECIMENTO DE ESTATINAS	39
2.6 UTILIZAÇÃO DAS ESTATINAS - DESAFIOS PARA GARANTIR A QUALIDADE E A SEGURANÇA DO USO	41
3. OBJETIVOS.....	49
3.1 OBJETIVO GERAL	50
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
4. PROPOSTA METODOLÓGICA	51
4.1 POLIFARMÁCIA E USO DE ESTATINAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DO SUS	52
4.1.1 <i>Desenho do estudo</i>	52
4.1.2 <i>População do estudo</i>	52
4.1.3 <i>Variáveis</i>	56
4.1.4 <i>Análise estatística</i>	57
4.1.5 <i>Aspectos éticos</i>	57
4.1.6 <i>Limitações</i>	58
4.2 ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE ESTATINAS NO SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE DA ESCÓCIA.....	59
4.2.1 <i>Desenho do estudo</i>	59
4.2.2 <i>População de estudo</i>	59
4.2.3 <i>Variáveis</i>	61
4.2.4 <i>Análise estatística</i>	63
4.2.5 <i>Aspectos éticos</i>	63
4.2.6 <i>Limitações</i>	63
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POLIFARMÁCIA EM USUÁRIOS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA DO SUS E ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS	65
5.1.1 <i>Resultados</i>	65
5.1.2 <i>Discussão</i>	70
5.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DOS USUÁRIOS DE ESTATINAS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA DO SUS E OS FATORES ASSOCIADOS AO SEU USO.....	76
5.2.1 <i>Resultados</i>	76
5.2.2 <i>Discussão</i>	83
5.3 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DOS USUÁRIOS DE ESTATINAS ATENDIDOS PELO NHS ESCÓCIA E ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DAS ESTATINAS, CONFORME INTENSIDADE DE USO	90
5.3.1 <i>Resultados</i>	90
5.3.2 <i>Discussão</i>	97
6. CONCLUSÃO.....	104

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
APÊNDICES.....	122
APÊNDICE A - PRIMEIRO ARTIGO - POLIFARMÁCIA: UMA REALIDADE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	123
APÊNDICE B - SEGUNDO ARTIGO - STATIN USE IN BRAZIL: FINDINGS AND IMPLICATIONS	135
ANEXOS	144
ANEXO A - QUESTIONÁRIO APLICADO AOS USUÁRIOS DOS SERVIÇOS DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NA PNAUM-SERVIÇOS.....	145
ANEXO B - APROVAÇÃO DA PNAUM PELA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA	156
ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PNAUM-SERVIÇOS	158

1. INTRODUÇÃO

As importantes transformações no perfil epidemiológico, que ocorreram no último século, culminaram com o aumento da expectativa de vida e da ocorrência predominante das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (BARRETO *et al.*, 2015; CESSÉ; FREESE, 2006; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2016). Em 2008, cerca de dois terços das mortes ocorridas no mundo foram por DCNT (WHO, 2013). Dentre estas destacam-se as doenças cardiovasculares (DCV), que incluem a doença coronariana (DC), o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e a doença arterial periférica (DAP) (CATAPANO *et al.*, 2016).

A patogênese das doenças cardiovasculares é multifatorial. Dentre os fatores de risco modificáveis, destacam-se o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, os fatores dietéticos, a hipertensão, o diabetes mellitus e a dislipidemia. O colesterol elevado é considerado o principal fator de risco modificável da doença arterial coronariana e seu controle contribui para a redução de desfechos cardiovasculares, como infarto e morte por DC. Os fatores de risco não modificáveis englobam a história pessoal e familiar de DCV, a idade e o sexo (FALUDI *et al.*, 2017; PERDIGÃO *et al.*, 2011; SIMÃO *et al.*, 2013).

As dislipidemias são caracterizadas por distúrbios no metabolismo de lipídeos, mais especificamente por alterações quantitativas de suas concentrações sanguíneas, como o aumento nos triglicérides, no colesterol total, ácidos graxos livres e Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c), bem como redução na Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-c) (FALUDI *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2013). Evidências científicas provenientes de ensaios clínicos indicam que a LDL-c é um dos principais preditores das doenças coronarianas (WENG *et al.*, 2010). A dislipidemia, isoladamente, é responsável pelo desenvolvimento de 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto agudo do miocárdio (WHO, 2013).

Os inibidores competitivos da enzima Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A (HMG CoA) redutase, também conhecidos como estatinas, são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento dos distúrbios lipídicos e para a prevenção de DCV, uma vez que seu uso reduz a LDL-c, os triglicérides e elevam a HDL-c (FALUDI *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2013). Tais modificações no perfil lipídico contribuem para a redução da mortalidade cardiovascular, da incidência de eventos isquêmicos coronários agudos e do AVC, além de facilitar a revascularização do miocárdio (GOLDENBERG; GLUECK, 2009; SIMÃO *et al.*, 2013).

No Brasil, o acesso aos medicamentos é parte da assistência integral à saúde e, portanto, garantido como direito constitucional (BRASIL, 1988). As Políticas Nacionais de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica (AF) apontam a necessidade de assegurar o acesso e uso racional de medicamentos, por meio de serviços farmacêuticos qualificados e integrados às ações de saúde, com foco na melhoria da qualidade de vida da população (BRASIL, 1998; OLIVEIRA; BERMUDEZ; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2007). As estatinas são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde o ano de 2003, conforme o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento de dislipidemias (BRASIL, 2002a).

De maneira geral, a eficiência e a relativa segurança demonstradas pelas estatinas tornaram esses medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo (NICE, 2014; STONE *et al.*, 2013; XAVIER *et al.*, 2013). Apesar de bem toleradas pela maioria dos pacientes, esta classe de fármacos está relacionada à ocorrência de efeitos tóxicos hepáticos e, principalmente, musculares (HU; CHEUNG; TOMLINSON, 2012). As lesões musculares decorrentes do uso das estatinas podem ser leves ou graves, variando desde a mialgia à rabdomiólise, e podem atingir cerca de 5 a 10% dos pacientes (JOY; HEGELE, 2009; XAVIER *et al.*, 2013).

Apesar da ampla utilização das estatinas na prática clínica, estudos apontam que a adesão dos pacientes ao tratamento é baixa, comprometendo o alcance das metas terapêuticas (LATRY *et al.*, 2011; OFORI-ASENSO *et al.*, 2017; WONG; JIANG; GRIFFITHS, 2011). Taxas de interrupção do tratamento com estatinas variam de 15 a 75%, sendo que a maioria dos estudos apresentam taxas médias de 50%. A persistência a longo prazo também é inadequada, com taxas de 52% após cinco anos de tratamento (DE VERA *et al.*, 2014). A recomendação de uso das estatinas em altas doses, especialmente na prevenção secundária, tem suscitado preocupações sobre um potencial aumento na incidência de eventos adversos, que por sua vez podem comprometer a adesão dos pacientes e, conseqüentemente, os desfechos clínicos (CTT *et al.*, 2015; O'BRIEN *et al.*, 2016).

A associação otimizada de fármacos, prescritos de acordo com a melhor evidência disponível, pode curar, minimizar danos, aumentar a longevidade e melhorar a qualidade de vida (BUSHARDT *et al.*, 2008). Porém, algumas terapias são inadequadas e podem ocasionar reações adversas e interações medicamentosas (MEDEIROS-SOUZA *et al.*, 2007). As características farmacocinéticas das estatinas tornam esta classe propícia a interação com

outros fármacos, com potenciais impactos sobre os resultados terapêuticos pretendidos (HIPPISEY-COX; COUPLAND, 2010).

A prestação de cuidados em saúde é bastante complexa e pressupõe o necessário equilíbrio entre benefícios e danos que acompanham todo processo, a fim de proporcionar ao indivíduo o mais completo bem estar. A segurança do paciente, entendida como a redução do risco de dano desnecessário associado ao cuidado, tem sido considerada um atributo prioritário da qualidade dos sistemas de saúde em todo o mundo (DONABEDIAN, 2002; WHO, 2017a). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou o terceiro Desafio Global do Milênio, com o tema “Uso Seguro de Medicamentos” (em inglês, “*Medication without harm*”). A meta é reduzir em 50% os danos graves associados ao uso de medicamentos, no prazo de cinco anos, desenvolvendo sistemas de saúde mais seguros e eficientes em cada etapa do processo: prescrição, distribuição, administração, monitoramento e uso dos medicamentos (WHO, 2017b).

Elevadas taxas de polifarmácia tem sido verificadas em idosos com dislipidemia. Em decorrência das características farmacocinéticas das estatinas, os usuários desta classe farmacológica tem um risco particular de desenvolver interações medicamentosas, que podem gerar eventos adversos, interrupção dos tratamentos instituídos e comprometer os resultados em saúde (PEDRO-BOTET *et al.*, 2015).

Estudos de base populacional sobre utilização de estatinas ainda são escassos, sendo as principais evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados (WHO, 2015). O melhor conhecimento sobre a efetividade dos medicamentos e o seu impacto na saúde dos indivíduos e populações pode ser obtido por meio de estudos que utilizem dados provenientes de bases administrativas em saúde. O conhecimento do perfil de utilização dos medicamentos no mundo real é essencial para aprimorar os cuidados em saúde e fornece subsídios para o aperfeiçoamento das políticas públicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares, respiratórias crônicas e diabetes mellitus são as principais causas de óbito em todo o mundo. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são responsáveis por 63% da mortalidade, incluindo as mortes prematuras em pessoas com idade entre 30 e 70 anos. Para o período de 2010 a 2020, as projeções da OMS indicam um crescimento de 15% na mortalidade por esse grupo de doenças (PAHO, 2014; WHO, 2013; 2015). A maioria destas mortes são preveníveis e podem ser reduzidas por meio de respostas efetivas dos sistemas de saúde, que devem formular e implantar políticas públicas para a redução dos fatores de risco associados às DCNT (WHO, 2013). Tabagismo, sedentarismo, alimentação inadequada e uso abusivo do álcool são os principais fatores de risco comportamentais para o desenvolvimento de DCV. A exposição a longo prazo a estes fatores de risco pode resultar em hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade (FALUDI *et al.*, 2017; PERDIGÃO *et al.*, 2011; WHO, 2015).

Na região das Américas, a alta prevalência das DCNT, juntamente com seus fatores de risco, culminou com a elaboração de um Plano de Ação para o período de 2013 a 2019. Dentre as metas estabelecidas pelo plano, destacam-se: reduzir a mortalidade e a morbidade evitáveis; minimizar a exposição a fatores de risco e aumentar a exposição a fatores de proteção; diminuir a carga socioeconômica das DCNT, promovendo bem-estar e reduzindo iniquidades (GUIMARÃES *et al.*, 2015; PAHO, 2014).

No Brasil, em 2010, as DCNT foram responsáveis por 72,0% dos óbitos (MALTA *et al.* 2016; SCHMIDT *et al.*, 2011). Por isso, em consonância com o Plano de Ações proposto pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS), o Ministério da Saúde publicou o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil para o período 2011–2022. Este plano contempla atividades de promoção, prevenção e assistência para as quatro principais DCNT (cardiovascular, câncer, doença respiratória crônica e diabetes mellitus), sendo uma das principais metas a redução da mortalidade precoce, em indivíduos entre 30 e 70 anos de idade (MALTA; SILVA JR, 2014).

Inquérito nacional de saúde realizado no Brasil constatou desigualdades sociais relacionadas à prevalência de DCNT e que essas desigualdades afetam gravemente o impacto dessas doenças na vida das pessoas. Desfechos graves ou muito graves decorrentes das DCNT foram cinco a

oito vezes maiores no segmento de baixa escolaridade quando comparado a pessoas com maior escolaridade. Esses resultados indicam que, para reduzir as desigualdades, é necessário não apenas ampliar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento nos segmentos socialmente mais vulneráveis, mas também melhorar a qualidade da assistência e promover comportamentos mais saudáveis. Assim, o aprimoramento do sistema público de saúde precisa concentrar-se cada vez mais na prevenção e controle de doenças crônicas (MALTA *et al.*, 2016).

A doença cardiovascular compreende um amplo espectro de síndromes clínicas que possuem como substrato básico o processo aterosclerótico, manifesto pela doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Níveis séricos elevados de colesterol aumentam o risco de doença cardíaca e de AVC, havendo uma forte correlação entre os níveis de LDL-c e a ocorrência de DCV (BRASIL, 2013a; XAVIER *et al.*, 2013).

O colesterol elevado pode ser considerado o principal fator de risco modificável da doença arterial coronariana e seu controle, principalmente do nível de LDL-c, contribui para a redução de infarto e morte (FALUDI *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2013). O perfil lipídico é fortemente influenciado por fatores fisiológicos, como sexo e idade, sendo que a concentração de LDL-c aumenta progressivamente até os 60 anos em homens e 70 anos em mulheres. Além disto, a menopausa pode afetar os níveis de colesterol, causando uma pequena redução de HDL-c (BRASIL, 2013a; TAYLOR *et al.*, 2013). Particular situação clínica é a hipercolesterolemia familiar, em que um conjunto de alterações genéticas resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura (BRASIL, 2013a).

Estudo realizado em população idosa brasileira verificou que valores mais altos de colesterol HDL-c apresentaram efeito protetor para o desenvolvimento de hipertensão, na população acima de 60 anos de idade. Estudos de coorte em população norte-americana e/ou na Europa Ocidental sugerem que as medidas de HDL-c podem ser úteis para identificar pessoas com risco aumentado de hipertensão em ambientes de atenção primária e orientar a adoção de medidas de prevenção (FREITAS; LOYOLA FILHO; LIMA-COSTA, 2011).

Na Escócia, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade e, portanto, a prevenção e o tratamento destas doenças é uma prioridade do sistema nacional de saúde (NHS Escócia). A Escócia possui uma alta prevalência dos fatores de risco associados a

doenças cardíacas, como tabagismo, alimentação inadequada e inatividade física. A incidência de doença coronariana é maior entre homens, idosos e moradores das áreas mais carentes da Escócia (SHDS, 2017; SIGN, 2017).

A prevenção primária e secundária aos eventos cardiovasculares tem conquistado maior importância nos cuidados em saúde, principalmente na população idosa, e influenciado as políticas em saúde em todo o mundo (GRUNDY, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015). Os benefícios do uso de estatinas na prevenção secundária a eventos cardiovasculares possuem evidências científicas robustas, que demonstraram redução na recorrência de infarto agudo do miocárdio, isquemia coronariana e acidente cerebrovascular. Observou-se redução de 10% no risco de morte por todas as causas e de 20% da mortalidade por doença arterial coronariana, para cada redução de 40mg/dL de LDL-c. Entretanto, estes benefícios não podem ser extrapolados para a prevenção primária em populações, onde persistem inconsistências sobre seus reais benefícios (SIMÃO *et al.*, 2013; TAYLOR *et al.*, 2013).

A OMS estabeleceu a meta de reduzir 25% da mortalidade por DCNT, com destaque para as doenças cardiovasculares, até o ano de 2025 (WHO, 2013). Em sintonia com a proposta global, e considerando que a realidade epidemiológica brasileira apresenta as doenças cardiovasculares como a principal causa dos óbitos por DCNT, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) adotou a mesma meta para o país (MALTA *et al.*, 2016; SIMÃO *et al.*, 2013). O custo das internações por doenças cardiovasculares é considerado o maior dentre as causas de internações hospitalares no Brasil, com destaque para as doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares. As dislipidemias destacam-se entre os principais fatores de risco para os dois grupos de doenças (PELLANDA, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2011).

2.2 As estatinas na prevenção de doenças cardiovasculares

As estatinas são os fármacos hipolipemiantes mais amplamente utilizados na prática clínica, em decorrência das evidências científicas relativas à sua eficácia. Como inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, estes fármacos mimetizam o substrato natural e bloqueiam a conversão desta enzima em mevalonato, etapa limitante na biossíntese do colesterol. Algumas estatinas, para além de reduzirem principalmente a LDL-c plasmática, reduzem ainda os triglicérides e aumentam a HDL-c (CTT *et al.*, 2015; FALUDI *et al.* 2017).

Weng *et al.* (2010) realizaram uma revisão sistemática de literatura, com meta-análise, que incluiu 75 ensaios clínicos randomizados, comparando a eficácia e segurança das estatinas. Dentre os resultados verificados, destaca-se a correlação inversa entre níveis de LDL-c e dose de estatinas, ou seja, o aumento da dose de estatina gera reduções da LDL-c sérica. Considerando doses diárias comparáveis, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina possuem equivalência terapêutica na redução no LDL-c, inclusive em populações idosas. Entretanto, as evidências demonstram que apenas atorvastatina e rosuvastatina tem potencial em reduzir 40% ou mais a LDL-c sérica. Não foram observadas diferenças com relação à eficácia de atorvastatina, pravastatina e sinvastatina na prevenção de doenças cardiovasculares (WENG *et al.*, 2009).

Os medicamentos atorvastatina, lovastatina e sinvastatina são metabolizadas por meio da isoenzima CYP3A4 e, por conseguinte, interagem com os medicamentos que utilizam esse mesmo sistema, tais como fluoxetina, cetoconazol, itraconazol, ciprofloxacina, claritromicina, cimetidina e ciclosporina. A pravastatina, por não ser metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450, apresenta menor interação com outros fármacos, o que sugere sua indicação preferencial em pessoas idosas, polimedicadas e em uso de antirretroviral (ARV) (BRASIL, 2013a; CTT *et al.*, 2015; FALUDI *et al.*, 2017).

O uso de estatinas está associado com um aumento moderado ou acentuado de enzimas hepáticas, deficiência renal, miopatia e catarata. Apesar destes efeitos associarem-se ao grupo farmacológico, o risco de disfunção renal é maior com o uso de fluvastatina (HIPPISEY-COX; COUPLAND, 2010). Os efeitos adversos ao uso de estatinas geralmente dependem do tipo e dose do fármaco utilizado, das características do paciente e da possível interação com outros medicamentos. Entre estes efeitos indesejáveis, destaca-se sua capacidade de alterar o

metabolismo da glicose. Diferentes meta-análises têm demonstrado um aumento de novos casos de diabetes mellitus associado ao uso de estatinas, quando comparado a placebo, sendo mais comum em pessoas com um maior número de componentes da síndrome metabólica (BRASIL, 2013a; SATTAR *et al.*, 2010).

O uso concomitante de estatinas e fibratos pode aumentar o risco de miopatia, com ou sem rabdomiólise, principalmente em pessoas com disfunção renal. Os casos de rabdomiólise parecem estar associados à administração combinada de estatinas e inibidores do citocromo P450, tais como macrolídeos (azitromicina, eritromicina), ciclosporinas, fibratos (genfibrozila, particularmente), ácido nicotínico, ARV inibidores de protease e antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol). Nas miopatias, a interação com estes fármacos pode induzir a um aumento das transaminases e da enzima creatinoquinase (CK) (TOMASZEWSKI *et al.*, 2011).

Além dos efeitos benéficos decorrentes da diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol, tem-se verificado efeitos adicionais em terapias com estatinas, conhecidos como pleiotrópicos (FALUDI *et al.*, 2017; ROBINSON *et al.*, 2005). Estes efeitos ampliam as perspectivas em relação à terapêutica com estatinas e incluem a melhoria da regulação endotelial, neovascularização, redução do risco perioperatório, estabilização da placa aterosclerótica, efeitos antioxidantes, propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Evidências recentes demonstraram uma resposta favorável do uso de atorvastatina, na dose de 80 mg, em síndromes coronárias agudas. Estas evidências indicam que o perfil farmacológico das estatinas pode ainda não estar totalmente descrito (KAUL *et al.*, 2013; OSTADAL, 2012).

2.3 Diretrizes para a prevenção de eventos cardiovasculares

O controle da doença cardiovascular aterosclerótica - morbidade de alta prevalência e uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo - é um tema de grande interesse para a Saúde Pública (MACEDO; FAERSTEIN, 2015). Em outubro de 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a “V Diretriz sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Um mês depois, o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* publicaram o *ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk* e o *ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline*. Por fim, em setembro de 2014, o *National Institute for Health and*

Care Excellence (NICE) publicou uma atualização para prevenção das doenças cardiovasculares no Reino Unido (GOFF *et al.*, 2014; NICE, 2014; STONE *et al.*, 2013; XAVIER *et al.*, 2013). Acompanhando o amplo cenário de publicações científicas sobre o tratamento das dislipidemias e prevenção da aterosclerose, em 2017, foi publicada a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI *et al.*, 2017).

O uso de estatinas, associado a mudanças de hábitos de vida, são a base dos principais protocolos para prevenção das DCV em todo o mundo (SHDS, 2017; SIGN, 2017). As estatinas são classificadas em três categorias de intensidade de uso, de acordo com a redução percentual de LDL-c que produzem (NICE, 2014) (Quadro 1):

- ✓ Baixa intensidade - redução de 20% a 30%
- ✓ Intensidade média - redução de 31% a 40%
- ✓ Alta intensidade - redução superior a 40%.

Quadro 1 - Redução da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c), conforme tipo e dose diária de estatina

Estatina	Dose (mg/dia)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatina	–	–	21% ¹	27% ¹	33% ²
Pravastatina	–	20% ¹	24% ¹	29% ¹	–
Sinvastatina	–	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}
Atorvastatina	–	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³
Rosuvastatina	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	–
1 - 20%–30%: baixa intensidade 2 - 31%–40%: intensidade moderada 3 > 40%: alta intensidade.					

Fonte: NICE, 2014, p.45

A diretriz americana recomenda o uso de estatina em alta intensidade de dose para a prevenção secundária em pacientes com doença arterosclerótica, com duas ressalvas: não há evidências que suportem a utilização de alta intensidade de uso da estatina em pacientes acima de 75 anos de idade; recomenda-se a adoção de intensidade moderada quando características do paciente indiquem predisposição para eventos adversos associados ao tratamento com estatinas, tais como distúrbios musculares, história de AVC hemorrágico e comprometimento de função renal ou hepática (STONE *et al.*, 2013; O'BRIEN *et al.*, 2016).

A diretriz clínica do NICE de modificação lipídica para a prevenção de DCV recomenda que o início da terapia medicamentosa com estatina seja uma decisão compartilhada entre médicos e pacientes, a partir da discussão dos riscos e benefícios do tratamento (NICE, 2014). Recomenda-se que a terapia medicamentosa seja instituída apenas após a inefetividade das medidas não farmacológicas (atividade física regular, dieta com baixo teor de gordura, cessação do tabagismo, perda de peso). Para idosos com 85 anos ou mais, deve-se verificar a existência de contra-indicações ao uso das estatinas e, caso inexistam, o medicamento de escolha é a atorvastatina 20mg (NICE, 2014). Considerando as diretrizes do NICE (2014), o SIGN passou a recomendar, a partir de 2017, o uso de estatina em alta intensidade no âmbito do NHS Escócia, como a opção mais custo-efetiva para a prevenção primária e secundária de DCV (NICE, 2014; SIGN, 2017).

Além das modificações do estilo de vida, o início da terapia medicamentosa com estatina deve considerar fatores adicionais, tais como preferências do paciente, presença de comorbidades, polifarmácia, índice de fragilidade geral e expectativa de vida. Conforme diretriz do NICE, quando houver indicação de terapia medicamentosa, deve-se prescrever preferencialmente estatina em alta intensidade e com o menor custo de tratamento possível. O medicamento preferencial para a prevenção de DCV, em pessoas com risco de 10% ou mais de desenvolver DCV, em um período de 10 anos, estimado pela ferramenta QRISK2, é a atorvastatina 20mg. O algoritmo QRISK2 foi desenvolvido por médicos e acadêmicos do NHS do Reino Unido para calcular o risco de doença cardiovascular em pessoas sem diagnóstico de doença coronariana (incluindo angina ou ataque cardíaco) ou acidente vascular cerebral / ataque isquêmico transitório (NICE, 2014).

A prevenção primária é recomendada para todos os adultos portadores de diabetes mellitus tipo 1 que possuam idade superior a 40 anos, com diagnóstico há pelo menos 10 anos ou com nefropatia estabelecida ou que possuam outro fator de risco para DCV; e para os portadores de diabetes mellitus tipo 2, com alto risco para doença cardiovascular (NICE, 2014). Para a prevenção secundária das DCV, o NICE (2014) recomenda o uso de atorvastatina 80mg. Doses menores devem ser adotadas quando houver potencial interação medicamentosa, alto risco de eventos adversos ou intolerância a altas intensidade de uso da estatina. Neste caso, deve-se adequar o tratamento para a maior dose tolerável possível, reduzindo a dose na mesma intensidade ou substituindo por uma menor intensidade de uso. Em pacientes com

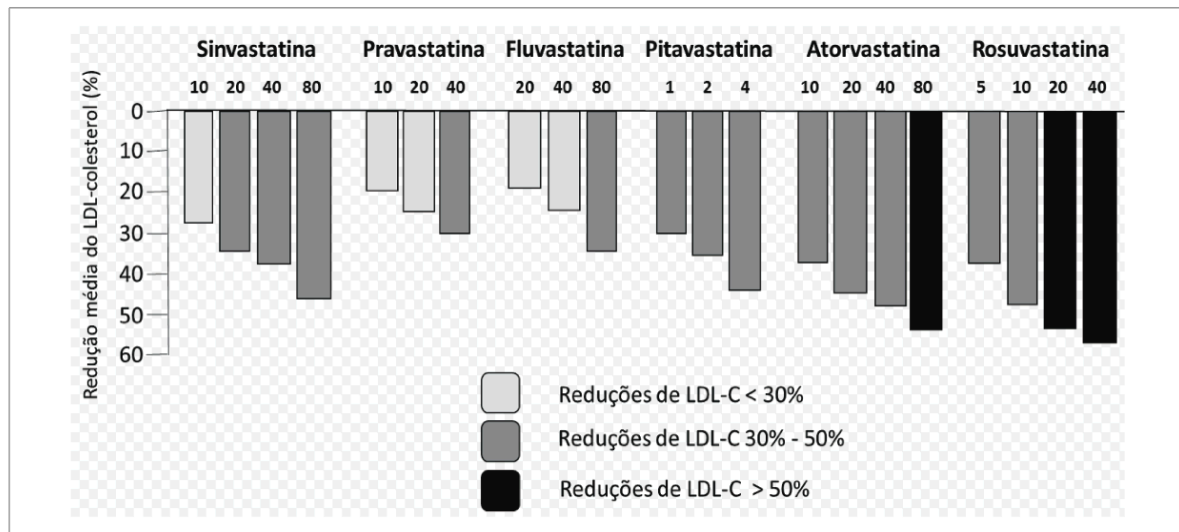
doença renal crônica, a atorvastatina 20 mg é o medicamento de escolha, tanto para prevenção primária quanto para prevenção secundária.

O Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), acompanhando o amplo cenário de publicações científicas sobre o tratamento das dislipidemias e prevenção da aterosclerose, bem como a importância de seu impacto sobre o risco cardiovascular, atualizaram a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose em 2017. Além da proposta de estratificação de risco clássica atualizada, a diretriz recomenda uma abordagem do risco cardiovascular também em pacientes sob tratamento hipolipemiante e a definição das metas terapêuticas (FALUDI *et al.*, 2017).

Conforme as novas diretrizes, a decisão para o início da terapia medicamentosa das dislipidemias depende do risco cardiovascular do paciente e do tipo de dislipidemia presente. Em pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia deve incluir medicamentos em associação com as modificações do estilo de vida a serem propostas. Para os pacientes de risco moderado ou baixo, o tratamento deve ser iniciado apenas com as medidas de mudança do estilo de vida e, em uma segunda etapa, com a associação de medicamentos, para obtenção das metas terapêuticas (FALUDI *et al.*, 2017).

As estatinas são os medicamentos de escolha para a hipercolesterolemia isolada, sendo recomendadas em terapias de prevenção primária e secundária. A redução de LDL-c varia entre as estatinas, e esta diferença está fundamentalmente relacionada à dose inicial, conforme Figura 1 (FALUDI *et al.*, 2017).

Figura 1- Reduções do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) com o uso de estatinas, conforme doses disponíveis no mercado brasileiro



Fonte: Faludi *et al.*, 2017. p.26

Embora estudos indiquem diferenças na potência das estatinas quanto à sua capacidade de reduzir LDL-c, todas são eficientes na redução de eventos e mortes cardiovasculares. Assim, a atual diretriz da SBC recomenda que seja prescrita a estatina que estiver disponível no serviço de saúde, procurando-se atingir as metas terapêuticas recomendadas, por meio do ajuste de doses e/ou eventual associação de fármacos (FALUDI *et al.*, 2017).

2.4 Fornecimento de estatinas pelo Sistema Único de Saúde (SUS)

O acesso a medicamentos é componente essencial de toda política farmacêutica e, por extensão, um dos pilares das políticas públicas de saúde. Na maioria dos países em desenvolvimento, os gastos governamentais com medicamentos correspondem à segunda maior despesa em saúde, sendo apenas inferior aos gastos com recursos humanos (MSH, 2012; WHO, 2006; 2013).

Considerando a necessidade de incrementar a cobertura assistencial e criar mecanismos para permitir o acesso dos usuários do SUS a medicamentos para condições crônicas e de alto custo, o Ministério da Saúde (MS) publicou a Portaria GM/MS nº 1.318/2002, que regulamentou o elenco do Programa de Medicamentos Excepcionais. Por meio desta Portaria, estabeleceu-se que, para o fornecimento dos medicamentos de dispensação excepcional,

seriam utilizados os critérios de diagnóstico, indicação, tratamento, inclusão e exclusão, esquemas terapêuticos e demais parâmetros contidos no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) (BRASIL, 2002b).

O primeiro PCDT para o tratamento das dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares foi estabelecido no âmbito do SUS, em 2002, pela Portaria MS/SAS nº 1.015/2002. Este protocolo definiu os critérios de diagnóstico, de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, os esquemas terapêuticos preconizados e mecanismos de acompanhamento e avaliação destes tratamentos, em âmbito nacional. A responsabilidade por garantir o acesso aos medicamentos foi atribuída às Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e os procedimentos foram incluídos na Tabela Descritiva do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS) (BRASIL, 2002a; 2002b). Por meio da referida Portaria, foram incluídos no elenco financiado pelo SUS os seguintes medicamentos: sinvastatina (nas apresentações 5, 10, 20, 40 e 80mg comprimido), atorvastatina (10 e 20mg comprimido) e pravastatina (20 e 40mg comprimido).

No ano de 2006, com a publicação da Portaria GM/MS nº 2.577, foram redefinidos o elenco de medicamentos e os respectivos procedimentos e valores de ressarcimento. Entretanto, a principal mudança no fornecimento das estatinas e de outros medicamentos de alto custo ocorreu a partir da Portaria nº 2.981/2009, que alterou a denominação do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Com a publicação desta Portaria, o elenco de medicamentos foi ampliado e as responsabilidades pelo financiamento e fornecimento das estatinas foram repactuadas entre os entes federados (BRASIL, 2006; 2009).

O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDTs publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas:

- ✓ Grupo 1 - Medicamentos sob responsabilidade da União
- ✓ Grupo 2 - Medicamentos sob responsabilidade dos Estados e Distrito Federal
- ✓ Grupo 3 - Medicamentos sob responsabilidade dos Municípios e Distrito Federal

Atualmente, a execução do CEAF é regulamentada pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013 (BRASIL, 2013b). A maioria das estatinas é fornecida pelas secretarias de saúde dos Estados e do Distrito Federal, conforme regras estabelecidas pelo CEAF. A sinvastatina, incluída na relação de medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), é fornecida pelas secretarias municipais de saúde, mediante a apresentação de receita médica (Quadro 2).

Quadro 2 -Estatinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento de dislipidemias

Grupo CEAF ^a	Responsabilidade pelo fornecimento das estatinas	Medicamento	Apresentação
2	Estados e Distrito Federal ^b	Atorvastatina	comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg
		Fluvastatina	cápsula de 20 e 40 mg
		Lovastatina	comprimidos de 10, 20 e 40 mg
		Pravastatina	comprimidos de 10, 20 e 40 mg
3	Municípios e Distrito Federal ^c	Sinvastatina ^d	comprimidos de 10, 20 e 40 mg

Fonte: BRASIL, 2013b.

a- Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

b- Conforme normas estabelecidas pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013

c- Conforme normas estabelecidas pelas Portaria GM/MS nº 1.554/2013 e 1.555/2013

d- Medicamento disponibilizado pelo CBAF e também por copagamento, por meio do Programa Farmácia Popular do Brasil

Além do fornecimento por meio do CBAF, a sinvastatina é disponibilizada pelo Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB). Instituído em 2004, pelo Decreto nº 5.090, que regulamentou a Lei nº 10.858/2004, o programa surgiu como uma alternativa para ampliar o acesso aos medicamentos no país, constituindo-se como a primeira iniciativa federal de copagamento de medicamentos. O foco inicial era universalizar o acesso da população aos medicamentos e assegurar medicamentos essenciais a baixo custo à população assistida pela rede privada, buscando diminuir o impacto causado pelos gastos com medicamentos no orçamento familiar (BRASIL, 2004).

O PFPB era composto por duas estratégias, caracterizadas pelas diferentes formas de gestão e elenco disponibilizado: a rede própria e a rede conveniada. No modelo de rede própria, extinto em 2017, as unidades eram estabelecidas por meio de parcerias da Fiocruz com estados, municípios e o Distrito Federal. Na estratégia “Aqui tem Farmácia Popular”, sob a gestão direta do Ministério da Saúde, farmácias privadas e drogarias são credenciadas para o

fornecimento de medicamentos, de forma gratuita ou por copagamento. Os medicamentos para hipertensão, diabetes e asma são fornecidos gratuitamente pelo programa, compondo a estratégia "Saúde não tem preço". A sinvastina está incluída na relação de medicamentos sob copagamento e os usuários são responsáveis pelo desembolso de 10% do valor do produto (YAMAUTI; BARBERATO-FILHO; LOPES, 2015).

Os medicamentos do CEAF devem ser autorizados somente para as doenças constantes no Anexo IV da Portaria nº 1.554/2013, descritas de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID-10). Os medicamentos dos Grupos 1 e 2, sob responsabilidade da União, estados e Distrito Federal, compõem o Grupo 06, Subgrupo 04 da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (BRASIL, 2013b). Para as estatinas, os atributos idade mínima, idade máxima, sexo, quantidade máxima e CID-10 foram estabelecidos em consonância com os critérios definidos pelo PCDT "Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite", publicado pela Portaria nº SAS/MS 200/2013 (BRASIL, 2013a). Atualmente, há nove CID para os quais o tratamento com estatinas pode ser autorizado no âmbito do SUS (Quadro 3).

Quadro 3 - Códigos Internacionais de Doenças (CID) contemplados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento de dislipidemias

CID	Descrição
E78	Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias
E780	Hipercolesterolemia pura
E781	Hipergliceridemia pura
E782	Hiperlipidemia mista
E783	Hiperquilomicronemia
E784	Outras hiperlipidemias
E785	Hiperlipidemia não especificada
E786	Deficiências de lipoproteínas
E788	Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas

Fonte: BRASIL, 2013a, p.126.

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares bem como a prevenção de pancreatite aguda, associada à hipertrigliceridemia grave. Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo 100 mg/dL ou de triglicérides abaixo 150 mg/dL. Recentemente, o tratamento objetiva alcançar a redução do

risco cardiovascular do paciente. Dentre os benefícios esperados, destaca-se a prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização (BRASIL, 2013a).

Conforme o PCDT em vigor, o tratamento com estatinas é autorizado para pacientes que apresentem qualquer um dos seguintes critérios (BRASIL, 2013a):

a) diabetes mellitus em homens com idade superior a 45 anos e em mulheres com idade superior a 50 anos, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar em parente de primeiro grau de doença arterial coronariana precoce – antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres);

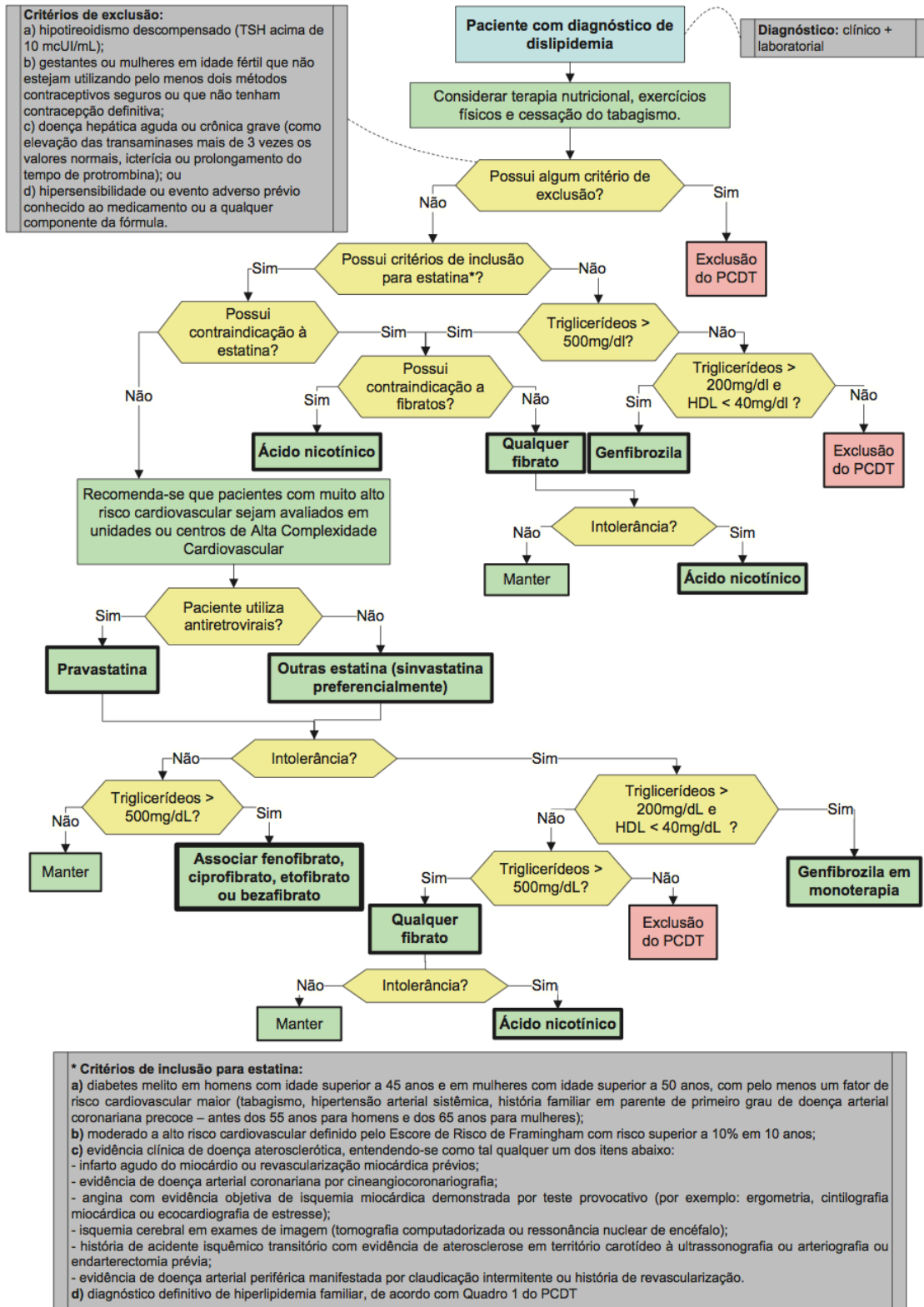
b) moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham, com risco superior a 10% em 10 anos;

c) evidência clínica de doença aterosclerótica, entendendo-se como tal qualquer um dos seguintes itens:

- ✓ infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios;
- ✓ evidência de doença arterial coronariana por cineangiocoronariografia;
- ✓ angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo (por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse);
- ✓ isquemia cerebral em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear de encéfalo);
- ✓ história de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo à ultrassonografia ou arteriografia ou endarterectomia prévia;
- ✓ evidência de doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente ou história de revascularização;
- ✓ diagnóstico definitivo de hiperlipidemia familiar.

O fluxograma de tratamento da dislipidemia para prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite está apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de tratamento da Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, conforme Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do SUS, 2013

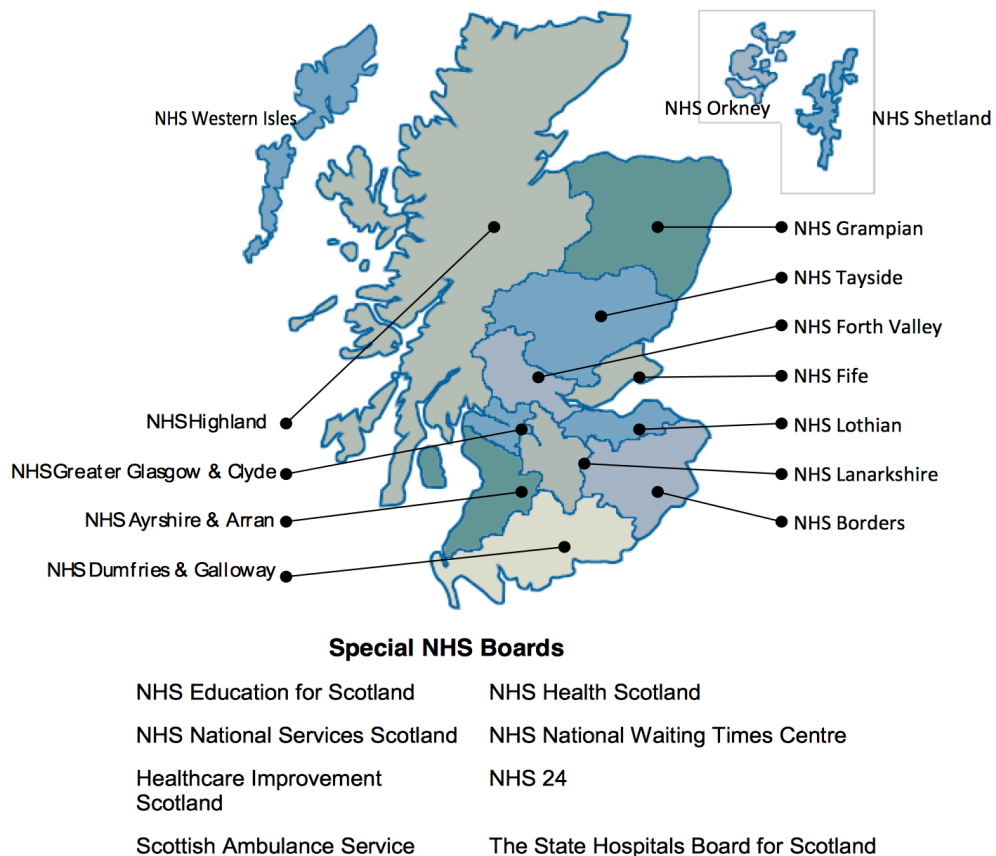


Fonte: BRASIL, 2013a, p. 139.

2.5 O sistema público de saúde da Escócia e o fornecimento de estatinas

O Sistema Nacional de Saúde da Escócia (*National Health Service Scotland - NHS Escócia*) foi instituído em 5 de julho de 1948 por meio do *National Health Service Act 1947*, como um sistema universal, financiado por impostos, abrangendo 5,4 milhões de habitantes (NRS, 2017). Atualmente, o NHS Escócia é composto por 14 Conselhos de Saúde (*Health Boards*), cada um cobrindo uma região geográfica distinta, e oito conselhos especiais (Figura 3). Estas regiões de saúde são responsáveis pelo planejamento e prestação de serviços às suas respectivas populações, devendo assegurar uma governança eficiente e responsável por meio do desenvolvimento de estratégias, alocação de recursos, implementação de planos de saúde locais e gerenciamento de desempenho das equipes de saúde (STEELE; CYLUS, 2012; NRS, 2016). O tamanho da população difere consideravelmente entre as regiões de saúde, variando de 21.700 pessoas abrangidas por Orkney a 1.150.000 na maior região, a Greater Glasgow & Clyde. Há também grande variabilidade na distribuição de doenças e nas taxas de mortalidade (NRS, 2016).

Figura 3 - Conselhos de saúde (*Health Boards*) do NHS Escócia



Fonte: SCOTTISH GOVERNMENT, 2017, p.37

A atenção à saúde é provida tanto por serviços gerenciados diretamente pelo NHS Escócia, como por meio da contratação de provedores de saúde independentes (STEELE; CYLUS, 2012; SCOTTISH GOVERNMENT, 2017). A atenção primária à saúde é a porta de entrada para o sistema de saúde, sendo que o acesso aos cuidados especializados requer um encaminhamento, geralmente por um médico generalista (general practitioner - GP). Os serviços de saúde são oferecidos gratuitamente a todos os habitantes e contemplam o fornecimento de medicamentos, realizado por meio de Farmácias Comunitárias credenciadas pelo NHS. O copagamento das prescrições foi abolido em abril de 2011 (STEELE; CYLUS, 2012).

Houve uma redução da taxa de mortalidade por doença coronariana na Escócia, ao longo da década 2006-2015. Entretanto, a redução na taxa de mortalidade, ajustada por idade e sexo, foi menor no quintil mais carente (31,3% no quintil 1) em comparação com os 38,5% na população com melhor condição socioeconômica (quintil 5). Apesar de uma redução substancial na taxa de morte por doença coronariana na última década, ela continua sendo uma das principais causas de morte na Escócia. O país possui uma alta prevalência dos fatores de risco associados a doenças cardíacas, como tabagismo, alimentação inadequada e inatividade física (ISD, 2017). Desta forma, desde 2007, a Escócia utiliza o escore ASSIGN, baseado e ampliado a partir do escore de risco de Framingham. Este escore foi adaptado à população escocesa e inclui a condição socioeconômica e o histórico familiar de DCV prematura como modificadores adicionais de risco, a fim de identificar indivíduos com maior risco de DCV (SIGN, 2017).

Tratar e prevenir doenças cardíacas é uma prioridade para o NHS Escócia. O custo global dos medicamentos para manejo das doenças cardiovasculares diminuiu nos últimos dez anos, enquanto o número de prescrições aumentou gradualmente até 2009/10, quando atingiram certa estabilidade. A redução no preço das estatinas contribuiu para esta queda global de custos. Sinvastatina, pravastatina e atorvastatina, os três medicamentos hipolipemiantes mais utilizados na Escócia, perderam a patente durante esse período, permitindo a disponibilização de versões genéricas, com custo reduzido (GODMAN *et al.*, 2017; SHDS, 2017).

De acordo com o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), há um reconhecimento crescente de que o risco de doença vascular não é mais suficiente para prever a doença coronariana, pois subestima o risco de AVC. Uma meta-análise recente de ensaios clínicos

randomizados (ECR) mostrou que as estatinas são eficazes na prevenção primária e secundária não apenas de eventos coronarianos e revascularização coronariana, mas também de AVC e eventos vasculares principais combinados. Desta forma, o NHS Escócia fornece, por meio das Farmácias Comunitárias, as seguintes estatinas para prevenção primária e secundária de doença cardiovascular: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina, conforme dose e apresentações incluídas no *British National Formulary* (BNF) (SIGN, 2017).

Seguindo a diretriz clínica do NICE para manejo de dislipidemias, o tratamento com estatina em alta intensidade é a opção de escolha para a prevenção de eventos cardiovasculares, em decorrência da melhor relação custo-efetividade, quando comparada às demais opções, sendo a atorvastatina o medicamento de primeira linha, tanto para adultos em risco cardiovascular, mas sem DCV estabelecida, como para os pacientes com DCV aterosclerótica (NICE, 2014; SIGN, 2017).

2.6 Desafios para garantir a qualidade do uso de estatinas

Desde que as estatinas foram lançadas no mercado, várias revisões de literatura tem ressaltado os benefícios do seu uso na prevenção de doenças cardiovasculares, particularmente em pessoas com história de DCV. Estas evidências científicas embasaram a inclusão das estatinas em vários protocolos e a promoção do seu uso em escala global. Como resultado, o número de prescrições desta classe terapêutica e os custos associados à sua utilização tem crescido em todo o mundo (TAYLOR *et al.*, 2013).

Apesar do perfil de segurança favorável das estatinas, evidências sugerem que reações adversas e descontinuidade do tratamento são dose dependente, o que poderia limitar o benefício cardioprotetor das terapias em alta intensidade (O'BRIAN *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2007). Em uma metanálise de quatro ensaios clínicos, abrangendo 27.000 pacientes, a terapia com estatina em alta intensidade foi associada a um aumento de 44% do risco de eventos adversos e a uma elevação de 28% na taxa de descontinuidade do tratamento (SILVA *et al.*, 2007). Como o uso de altas intensidades de estatina é cada vez mais difundido na prática clínica, a utilização de bases de dados em saúde podem fornecer informações

importantes sobre a correlação entre alta intensidade de estatinas, adesão e descontinuidade ao tratamento no mundo real (O'BRIAN *et al.*, 2016).

Bonfim *et al.* (2014) verificaram que o tratamento farmacológico das dislipidemias tem sido amplamente utilizado em unidades de atenção primária em saúde do município de Bauru/SP, em detrimento das demais estratégias terapêuticas. O reflexo é o elevado número de medicamentos prescritos por paciente. Observou-se que 67,6% dos usuários de estatinas utilizavam, em média, 3,8 medicamentos, variando de três a 10 medicamentos por pessoa (BONFIM *et al.*, 2014). A associação otimizada de fármacos, prescritos de acordo com a melhor evidência disponível, pode curar, minimizar danos, aumentar a longevidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas (BUSHARDT *et al.*, 2008). Porém, algumas terapias são inadequadas e podem causar reações adversas e interações medicamentosas, comprometendo os resultados em saúde (BUSHARDT *et al.*, 2008; MEDEIROS-SOUZA *et al.*, 2007; WHO, 2017b).

A crescente utilização das estatinas no cuidado em saúde tem onerado as famílias e os sistemas de saúde em todo o mundo. Por meio de uma coorte histórica de pacientes dislipêmicos atendidos pelo CEAF, no período de 2003 a 2006, verificou-se o alto impacto do tratamento de dislipidemias sobre os gastos familiares totais, sendo a atorvastatina o medicamento que mais impactava o gasto mensal individual (DUARTE *et al.*, 2013). Contudo, estudos sobre o perfil de utilização, a efetividade e a persistência ao tratamento com estatinas, no âmbito do SUS, ainda são escassos.

A segurança do paciente é um problema de saúde pública mundial que afeta todos os países, independente do nível de desenvolvimento. Porém, as questões em torno da segurança do paciente são diferentes, dependendo da configuração, da cultura local e dos recursos disponíveis. O desafio mais importante no campo da segurança do paciente é proporcionar serviços de saúde de alta qualidade e evitar, particularmente "danos evitáveis", durante o processo de cuidado em saúde. Nos países de baixa e média renda, um conjunto de fatores contribuem para a baixa segurança do cuidado em saúde, tais como infraestrutura inadequada dos serviços, indisponibilidade de tecnologias essenciais, alta demanda e insuficiente equipe de trabalho (WHO, 2017b). No âmbito da atenção primária, a correlação inapropriada entre diagnóstico e tratamento prescrito, o uso incorreto de medicamentos e problemas de

comunicação entre médicos e pacientes são as principais causas de eventos adversos (EA) (MIRA *et al.*, 2013).

Os medicamentos são uma das tecnologias mais freqüentemente utilizadas para prevenção e tratamento dos problemas de saúde da população e representam um dos maiores componentes da despesa em saúde. Desta forma, grande parte dos erros que ocorrem, tanto no ambiente ambulatorial quanto hospitalar, está relacionada à prescrição, administração e uso dos medicamentos. Estes erros podem gerar incapacidades, prolongar o tempo de internação dos indivíduos e de sua recuperação, expô-los a um maior número de procedimentos e medidas terapêuticas e atrasar ou impedir que estes reassumam suas funções sociais (WHO, 2017b). Neste contexto, e considerando a necessidade de qualificação do cuidado em todos os estabelecimentos de saúde do Brasil, bem como a necessidade de se desenvolverem estratégias, produtos e ações direcionados aos gestores, profissionais e usuários da saúde, foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), por meio da Portaria nº 529/2013 (BRASIL, 2013c).

Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são uma complicação comum e onerosa dos cuidados em saúde, representando a quinta causa de mortalidade nos Estados Unidos. Tanto a idade do paciente quanto a polifarmácia são fatores associados ao maior número de consultas médicas e à ocorrência de EAM (BOURGEOIS *et al.*, 2010). Evitar o uso de medicamentos inadequados e de alto risco é uma estratégia importante, simples e eficaz para reduzir os problemas relacionados ao tratamento medicamentoso, principalmente em idosos. Porém, há importantes lacunas no conhecimento sobre este fenômeno, sendo as melhores evidências oriundas dos ambientes hospitalares (WHO, 2008; 2017a).

O uso de múltiplos medicamentos, ou polifarmácia, é comum e crescente na prática clínica, principalmente em pessoas acima de 65 anos. Este crescimento relaciona-se a vários fatores como o aumento da expectativa de vida e o conseqüente aumento da multimorbidade, à maior disponibilidade de fármacos no mercado e a diretrizes clínicas que recomendam o uso de associações medicamentosas para o manejo de várias condições de saúde, como a hipertensão e o diabetes mellitus (CADOGAN; RYAN; HUGHES, 2015; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2015).

A associação inadequada de medicamentos é um grave problema para os sistemas de saúde, sendo reconhecida como uma prática onerosa (BUSHARDT *et al.*, 2008). De acordo com a OMS (2008), cerca de 50% dos portadores de doenças crônicas não aderem aos tratamentos farmacológicos, 4 a 5% dos ingressos hospitalares ocorrem por eventos adversos preveníveis e cerca de 30% de consultas de emergência são geradas por problemas relacionados a medicamentos, muitos deles evitáveis (BUSHARDT *et al.*, 2008; WHO, 2008).

Charlesworth *et al.* (2015) observaram uma correlação entre as classes de antihipertensivos, estatinas e antidiabéticos e o aumento no uso de medicamentos em idosos americanos. Verificou-se também um aumento estatisticamente significativo da prescrição de estatinas nos Estados Unidos, atingindo 46,2% das pessoas acima de 65 anos, em 2011 (CHARLESWORTH *et al.*, 2015; QATO *et al.*, 2016).

Elevadas taxas de polifarmácia tem sido verificadas em idosos com dislipidemia. Em decorrência das características farmacocinéticas das estatinas, os usuários desta classe farmacológica tem um risco particular de desenvolver interações medicamentosas, que podem gerar eventos adversos, interrupção dos tratamentos instituídos e comprometer os resultados em saúde. A avaliação das comorbidades e dos esquemas terapêuticos instituídos é fundamental, para que seja estabelecida uma adequada conciliação medicamentosa (PEDRO-BOTET *et al.*, 2015).

Outro problema relacionado ao uso das estatinas é a baixa adesão terapêutica. Os tratamentos para as doenças crônicas requerem dos usuários a manutenção de regimes posológicos por longos períodos, que podem se estender por toda a vida. Vários estudos reportam que muitos usuários interrompem os tratamentos antes que os benefícios clínicos sejam obtidos. A baixa adesão ao tratamento de condições crônicas como a hipertensão, o diabetes mellitus e as dislipidemias é um problema comum que compromete os benefícios esperados pela atenção em saúde, gerando graves consequências econômicas (CRAMER *et al.*, 2008a; WHO, 2006).

Os fatores que influenciam a adesão dos pacientes ao tratamento com estatinas podem ser classificados em três categorias: i) características socioeconômicas e condições de saúde dos pacientes, tais como comorbidades e efeitos adversos; ii) fatores médicos, como a relação com os pacientes e a adoção das diretrizes clínicas; iii) características do sistema de saúde,

relacionados às questões de custo do medicamento e de acesso ao tratamento (MAUSKOP; BORDEN, 2011).

Revisão de literatura no período de 1997 a 2005, identificou 13 estudos que analisaram a persistência do uso de estatinas. A maior parte destes estudos (nove) avaliou a persistência no período de um ano de uso do medicamento, identificando taxas entre 33% a 69% (CAETANO; LAM; MORGAN, 2006). Revisão sistemática de estudos sobre adesão e persistência em idosos (≥ 65 anos) verificou uma adesão média a estatinas de 59,7% e persistência de 76,7% ao final do primeiro ano de tratamento. A proporção de pacientes persistentes ao tratamento reduziu-se com o tempo, sendo de 68,1% após dois anos (OFORI-ASENSO, *et al.*, 2017). Haukka *et al.* (2011), utilizando base nacional de dados de saúde da Finlândia, verificaram que a alta persistência ao tratamento de estatinas foi estatisticamente associada à redução de mortalidade (HAUKKA *et al.*, 2011).

Silva *et al.* (2013), em projeto piloto de implantação do cuidado farmacêutico em serviço do CEAF de Recife/Pernambuco, identificaram vários problemas relacionados à terapia medicamentosa dos usuários de estatinas. Cada idoso apresentou pelo menos um problema relacionado a medicamentos (PRM), cuja média foi de $3,2 \pm 1,6$. Dentre os problemas identificados, observou-se uma discreta prevalência relacionada à segurança (35,6%). Destes, 31,3% foram problemas de administração incorreta dos medicamentos e 18,8% relacionados à frequência inapropriada da utilização, ocasionando sobredose (SILVA *et al.*, 2013).

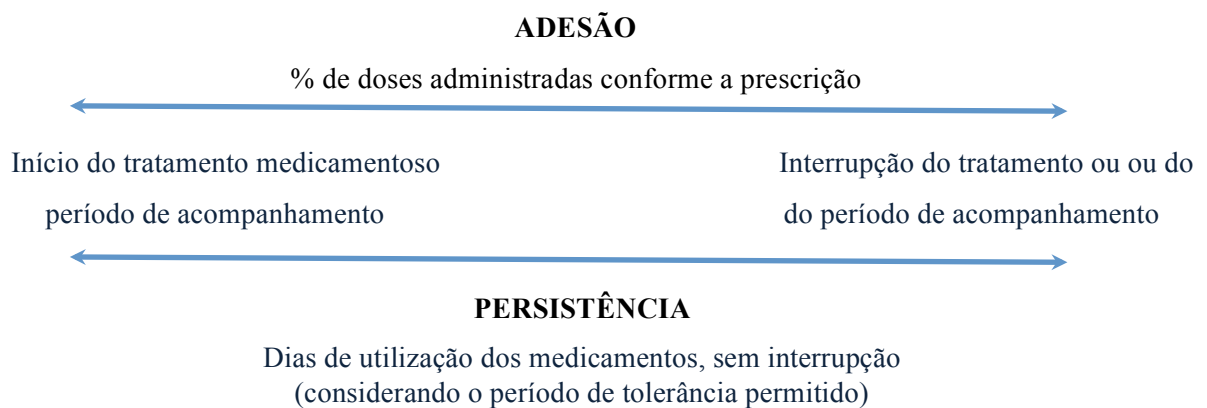
Dentre os problemas de adesão, 63,6% foram por impossibilidade de comprar os medicamentos prescritos pelos médicos e 36,4% por esquecimento e/ ou pela preferência de não realizar a administração, assim como o não entendimento das instruções fornecidas nas prescrições. Dentre os problemas de efetividade farmacológica, 80% ocorreram por interação medicamentosa e 20% por frequência inapropriada da utilização (SILVA *et al.*, 2013).

A não adesão ao tratamento com estatinas é uma realidade preocupante, sendo considerada a principal causa de falha terapêutica. Vários estudos tem demonstrado que a maior adesão à terapia com estatinas associa-se a menores custos assistenciais, à redução do risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana e de hospitalizações (BERMINGHAM *et al.*, 2011; BONFIM *et al.*, 2014; LATRY *et al.*, 2011). De acordo com Bonfim *et al.* (2014), pacientes que não cumprem a prescrição médica de estatinas apresentam maiores alterações

no perfil lipídico e nos exames bioquímicos. Estratégias para aumentar a adesão e reduzir a descontinuidade do tratamento com estatinas são essenciais para que os benefícios cardiovasculares de seu uso sejam atingidos (OFORI-ASENSO *et al.*, 2017).

Revisões de literatura da Cochrane sobre adesão e persistência do uso de medicamentos antihipertensivos e antilipêmicos identificaram ampla heterogeneidade nos métodos e conceitos adotados. Para orientar os estudos, o *Medication Compliance and Persistence Special Group* da Sociedade Internacional para estudos farmacoeconômicos (ISPOR) propôs uma definição internacional para os termos adesão e persistência. A adesão (*medication compliance* ou *adherence*) foi definida como a conformidade da ação do paciente com o regime posológico prescrito. A unidade de medida é apresentada como o percentual de doses utilizadas dentre as doses prescritas, em um intervalo de tempo definido. Persistência (*persistence*) é o tempo transcorrido entre o início e a descontinuidade do tratamento, utilizando o tempo como métrica (Figura 4) (CRAMER *et al.*, 2008b; CAETANO, LAM, MORGAN, 2006).

Figura 4 - Definições de adesão e persistência ao tratamento medicamentoso



Fonte: Cramer *et al.*, 2008b, p.45

A utilização de medicamentos pode ser dividida em três partes distintas: início, implementação e descontinuidade. Para uma adequada avaliação do comportamento dos pacientes neste processo de utilização, a duração e a intensidade do tratamento devem ser analisadas (MULLER *et al.*, 2017; VRIJENS, 2016). A adoção da estratégia híbrida, que combina a proporção de dias cobertos (PDC) com os intervalos de reposição de medicamentos, é a mais adequada para pesquisas envolvendo a utilização de estatinas e

antihipertensivos e possibilita uma análise de tempo e suficiência (CAETANO *et al.*, 2006; VRIJENS, 2016).

A utilização de bases de dados, obtidas a partir do *linkage* de bases administrativas em saúde, contribui para a realização de pesquisas avançadas sobre perfil de utilização de medicamentos em populações e o seu impacto sobre a saúde dos indivíduos. É importante a adoção de medidas de persistência padronizadas, a fim de possibilitar a comparabilidade dos resultados de diferentes estudos. Considerando o crescimento das bases de dados administrativas dos sistemas de saúde, em tamanho, escopo e riqueza de dados, análises de utilização de medicamentos devem ser realizadas sob duas perspectivas - duração e intensidade (CAETANO, LAM, MORGAN, 2006; MULLER *et al.*, 2017; VRIJENS, 2016).

A persistência no uso dos medicamentos pode ser interpretada como uma combinação de efetividade, segurança e tolerabilidade, sendo usualmente medida pelo percentual de pacientes persistentes ao tratamento, no período de um ano (CRAMER *et al.*, 2008b; NEOVIUS *et al.*, 2015). O reconhecimento crescente de que a dinâmica e os processos envolvendo a adesão à terapia com estatinas são diferentes, ressalta a importância de avaliar o perfil do uso de estatinas e a persistência deste uso (DE VERA *et al.*, 2014).

A persistência reduz com o tempo, apresentando grande variabilidade entre os estudos publicados. As razões desta variabilidade ainda não estão claramente definidas, apesar da ausência de padronização dos métodos justificar parcialmente estas diferenças. Fatores relacionados às práticas de prescrição e aos modelos de atenção implantados nos países podem impactar a persistência ao tratamento (CRAMER *et al.*, 2008). A persistência média às estatinas é de 65,6% no primeiro ano, reduzindo no ano seguinte, quando atinge uma relativa estabilidade (CRAMER *et al.*, 2008a). Em idosos acima de 65 anos, estas taxas são 76,7% no primeiro ano e 68,1% no segundo ano, sendo maiores nos pacientes em prevenção secundária (OFORI-ASENSO *et al.*, 2017).

Estudos de persistência no uso de estatinas justificam-se pela ampla utilização destes medicamentos na prática clínica e pela característica da longa duração requerida para a obtenção dos desfechos. Poucos estudos avaliaram o perfil de utilização de medicamentos, a adesão e a polifarmácia em sistemas públicos de saúde (WHO, 2008). Bonfim *et al.* (2014) destacam que apesar dos avanços em relação ao tratamento das dislipidemias, são escassas as

informações acerca do uso das estatinas no Brasil. Estudos que permitam a mensuração e o melhor entendimento da persistência e da adesão aos tratamentos farmacológicos são fundamentais para determinar a segurança e a efetividade reais, além de fornecer informações necessárias à formulação de políticas que incrementem a qualidade do uso de medicamentos e os resultados gerados pelos cuidados em saúde (CAETANO; LAM; MORGAN, 2006).

O conhecimento da utilização de medicamentos no mundo real é especialmente importante para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados de qualidade em saúde (RYAN *et al.*, 2014). Bases de dados de abrangência nacional são importantes instrumentos para a gestão e podem ser muito úteis para a produção de conhecimento na área da saúde. Informações obtidas a partir destas bases de dados podem subsidiar tomadas de decisão mais equânimes e efetivas, otimizando os recursos públicos disponíveis (DUARTE *et al.*, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar o uso de estatinas e a polifarmácia em usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, e o uso de estatinas no *National Health Service* (NHS) da Escócia, avaliando fatores associados a este uso.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Caracterizar a polifarmácia em usuários da atenção primária do SUS;
- ✓ Avaliar a associação entre uso de estatinas e polifarmácia em usuários da atenção primária do SUS;
- ✓ Caracterizar o perfil dos usuários de estatinas na atenção primária do SUS e os fatores associados ao seu uso;
- ✓ Caracterizar o perfil dos usuários de estatinas atendidos pelo NHS da Escócia;
- ✓ Avaliar a persistência, a adesão e a descontinuidade do uso das estatinas na Escócia, conforme intensidade de uso.

4. PROPOSTA METODOLÓGICA

O presente estudo abrange dois componentes, conforme a população estudada - usuários da atenção primária à saúde do SUS e usuários do sistema de saúde escocês (NHS Escócia).

4.1 Polifarmácia e uso de estatinas na atenção primária do SUS

4.1.1 Desenho do estudo

A caracterização do uso de estatina e da polifarmácia no âmbito da atenção primária do SUS integram o componente serviços da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM- Serviços), um estudo transversal, exploratório, de natureza avaliativa, composto por um levantamento de informações em amostra representativa de serviços de atenção primária, em municípios das cinco regiões do Brasil (ÁLVARES *et al.*, 2017).

4.1.2 População do estudo

Várias populações de estudo foram consideradas no plano de amostragem, com amostras estratificadas pelas cinco regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e esses estratos constituíram domínios de estudo (Quadro 4 e Figura 5).

Quadro 4 - População de estudo, unidade de sorteio e elementos da amostra

POPULAÇÃO DE ESTUDO	UNIDADE DE SORTEIO	ELEMENTOS
Secretários de Saúde	Município	Uma pessoa no município
Responsáveis pela Assistência Farmacêutica	Município	Uma pessoa no município
Dispensadores	Município e serviço de saúde	Uma pessoa no serviço de saúde
Médicos	Município e serviço de saúde	Todos os médicos presentes nos dias de pesquisa no serviço de Saúde
Usuários	Município, serviço de saúde e consulta médica	Amostra de usuários em consulta nos dias de pesquisa no serviço de saúde

Considerando-se o objetivo de estimar diversas proporções, o tamanho da amostra foi calculado por meio da expressão algébrica: $n_0 = \frac{P(1-P)}{(\frac{d}{Z})^2} \cdot def$, em que:

✓ P = 0,50 é a proporção de indivíduos a ser estimada, levando em consideração a

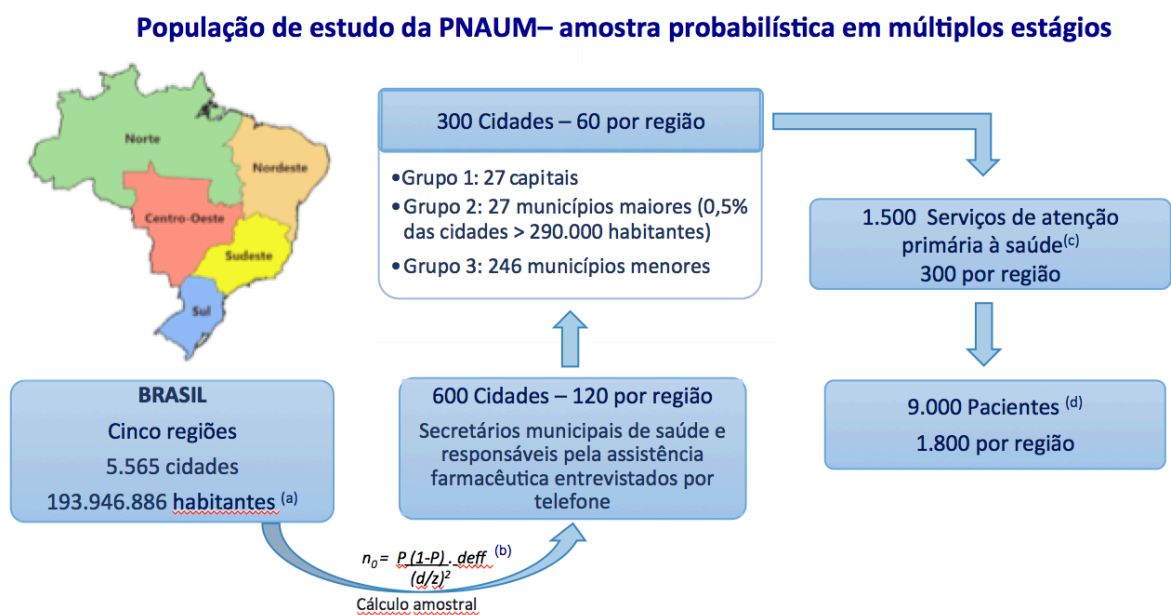
maior variabilidade possível;

- ✓ $z = 1,96$ é o valor na curva normal reduzida para o nível de confiança de 95% dos intervalos de confiança;
- ✓ d_{eff} é o efeito do delineamento;
- ✓ d é o erro de amostragem em pontos percentuais.

Os tamanhos de amostra adotados, em cada região, foram:

- ✓ municípios: 115 unidades (arredondado para 120);
- ✓ serviços: 300 unidades;
- ✓ usuários: 1800.

Figura 5- Plano amostral da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM Serviços), 2015



(a). População estimada para 2014 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

(b). $P = 0,50$ é a proporção de indivíduos a ser estimada, levando em consideração a maior variabilidade possível; $z = 1,96$ é o valor na curva normal reduzida para o nível de confiança de 95% dos intervalos de confiança; d_{eff} é o efeito do delineamento; d é o erro de amostragem em pontos percentuais.

(c). Os serviços de atenção primária foram sorteados a partir do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

Para garantir a inclusão de todas as capitais e dos 0,5% municípios considerados de grande porte, em cada região, a amostra de municípios foi estratificada tendo sido constituídos três estratos: capitais, municípios maiores e municípios menores.

A distribuição dos municípios, segundo os estratos, está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Municípios amostrados na PNAUM-Serviços, segundo estrato e região

Região	Capitais	Municípios Maiores	Municípios Menores	Total
Norte	7	2	440	449
Nordeste	9	9	1.776	1.794
Sudeste	4	8	1.656	1.668
Sul	3	6	1.178	1.187
Centro-oeste	4	2	461	467
Total	27	27	5.511	5.565

Fonte: Alvares *et al.*, 2017

Os dois primeiros (capitais e municípios maiores) foram considerados estratos certos, ou seja, não houve sorteio de unidades. No estrato de municípios menores, a seleção ocorreu por sorteio sistemático, com os municípios ordenados pelo tamanho da população. A listagem usada para sorteio dos municípios foi extraída do DATASUS, com a população residente estimada para 2012 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013).

O sorteio dos serviços de atenção primária foi baseado na média diária de consultas médicas realizadas, por serviço, no período de julho a dezembro de 2013 e em maio de 2014, incluindo pessoas maiores de 17 anos. A média de consultas médicas diárias de 2013 foi cotejada com a média de consultas médicas diárias de maio de 2014 e as diferenças foram usadas para correção do cálculo de consultas diárias por serviço.

Verificou-se junto ao Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) a classificação dos serviços de saúde. Foram considerados elegíveis para sorteio aqueles classificados como: Posto de Saúde, Centro de Saúde, Unidade Básica de Saúde e Unidade Mista. Foram excluídas as unidades móveis fluviais ou terrestres e os serviços que não apresentaram informações sobre consultas médicas realizadas no período considerado.

Para a definição da amostra de usuários, considerou-se a ocorrência de um percentual de não resposta de 15% (recusa, impossibilidade de realização da entrevista completa, dentre outros), sendo sorteados 2.100 usuários por região. Esse número de usuários foi distribuído proporcionalmente pelos estratos, segundo a frequência de serviços amostrados em cada um

deles. Em cada região, a média de usuários a serem sorteados por serviço foi calculada dividindo-se o total de usuários pelo número de serviços da amostra (Tabela 2).

Tabela 2. Amostra planejada de usuários por estrato e região

Região	Capitais	Municípios Maiores	Municípios Menores		Total
			1 ou 2ss	3 ou + ss	
Norte	712	181	192	1013	2100
Nordeste	667	195	87	1150	2100
Sudeste	673	185	162	1083	2100
Sul	671	180	228	1018	2100
Centro-oeste	686	150	220	1044	2100

Fonte: Alvares *et al.*, 2017

ss= Serviços de Saúde

O sorteio de usuários em cada serviço não pode ser realizado a partir de listagens de usuários, como seria esperado em amostragem probabilística. Optou-se por estabelecer critérios para a seleção de usuários que não permitissem aos entrevistadores a liberdade de escolha para composição da amostra, aproximando-se a seleção realizada, ao máximo, a um sorteio aleatório.

Na unidade de saúde, após obter o consentimento do gestor para a coleta dos dados necessários à pesquisa, foi preenchida uma planilha padrão com a escala de todos os médicos que possuem agenda de consultas na unidade, por dia da semana. Desta forma, o entrevistador pode planejar o trabalho, durante os dias de permanência na unidade de atenção primária à saúde. Os nomes dos médicos foram listados por ordem alfabética, na planilha de planejamento do sorteio, e as entrevistas distribuídas pelos médicos constantes na planilha, obedecendo à ordem alfabética. Após essa etapa, o primeiro usuário para entrevista, conforme agenda de qualquer um dos médicos da amostra, era o último paciente a ser atendido entre os que já estivessem presentes na unidade.

Foram realizadas entrevistas presenciais com usuários nos serviços de atenção primária do SUS, no período de setembro de 2014 a fevereiro de 2015, utilizando-se questionários semiestruturados (ANEXO A). O tempo das entrevistas variou de acordo com o número de medicamentos utilizados, sendo, em média, de 30 minutos. Todas as entrevistas foram conduzidas por entrevistadores devidamente treinados.

O questionário destinado à entrevista com usuários dos serviços públicos de saúde era composto por informações pessoais do entrevistado e informações acerca da presença de doenças traçadoras pré-definidas, medicamentos em uso, utilização e características do atendimento no sistema de saúde, processo de obtenção do medicamento, aspectos relacionados à utilização de medicamentos, bem como características de estilo de vida, avaliação do desempenho e fatores relacionados ao funcionamento dos serviços de saúde. Para garantir maior acurácia, eram solicitadas, quando disponíveis, as prescrições e/ou embalagens dos medicamentos em uso.

4.1.3 Variáveis

Para a caracterização da polifarmácia, os sujeitos foram divididos em três estratos, conforme o número de medicamentos em uso: um, dois a quatro e cinco ou mais medicamentos. Os medicamentos foram descritos pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e classificados de acordo com o quinto nível da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2016). A variável de interesse polifarmácia foi definida como o uso de cinco ou mais medicamentos. Buscou-se a associação entre a polifarmácia e variáveis sociodemográficas, estilo de vida e indicadores de condições de saúde. As características sociodemográficas consideradas foram sexo, idade, estado civil, escolaridade, classe econômica e plano de saúde. Os indicadores relacionados ao estilo de vida foram o consumo de álcool (consumo de uma dose ou mais por mês), tabagismo (ser tabagista ou não) e prática de atividade física (realização de alguma atividade física no período de três meses anteriores à entrevista). As condições de saúde englobaram a autopercepção de saúde, número e principais doenças crônicas autorreferidas, atendimento em emergência (no período de 12 meses anteriores à entrevista) e hospitalização (no período de 12 meses anteriores à entrevista).

Para a caracterização do uso de estatinas, os usuários de medicamentos foram divididos em dois grupos: uso e não uso de estatina. Para constituir o grupo de usuários de estatina, foram selecionados todos os sujeitos que relataram o uso de qualquer estatina disponível no mercado brasileiro (sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina ou rosuvastatina). Buscou-se a associação entre a utilização de estatinas e variáveis sociodemográficas, estilo de vida e indicadores de condições de saúde. As características sociodemográficas consideradas foram sexo, raça/cor, idade, estado civil, escolaridade, classe econômica, região do país e plano de saúde. Os indicadores relacionados ao estilo de vida foram o consumo de álcool

(consumo de uma dose ou mais por mês), tabagismo (ser tabagista ou não no momento da entrevista) e prática de atividade física (realização de alguma atividade física no período de três meses anteriores à entrevista) e adoção de dieta com redução de gordura. As condições de saúde englobaram a autopercepção de saúde, principais doenças crônicas autorreferidas, atendimento em emergência e hospitalização. As características relacionadas à utilização de medicamentos foram os principais medicamentos utilizados em associação com as estatinas, utilização de medicamentos sem receita, necessidade de ajuda para tomar os medicamentos e motivos para a não adesão ao tratamento.

4.1.4 Análise estatística

Frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão foram utilizados para descrever as variáveis, por meio do software SPSS® versão 22, utilizando-se o plano de análises de amostras complexas. Para a comparação de grupos utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson, com correção de Rao-Scott, adotando-se nível de significância de 5%. As associações entre a existência de polifarmácia e variáveis explicativas e entre o uso de estatinas e variáveis explicativas foram avaliadas por modelos de regressão logística. Os modelos univariados foram utilizados para selecionar variáveis a serem incluídas no modelo múltiplo, sendo elegíveis aquelas que apresentaram valor-p menor ou igual a 0,20. As variáveis selecionadas nos modelos univariados foram incluídas no modelo múltiplo e foi adotado o método *backward* para se chegar ao modelo final, onde permaneceram as variáveis com valor-p menor que 0,05. A qualidade do ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Os dados referentes ao uso de estatinas foram analisados utilizando-se o programa R® versão 3.2.1, com o pacote survey.

4.1.5 Aspectos éticos

Este estudo integra a PNAUM, submetida à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE 18947013.6.0000.0008 e aprovada mediante o parecer CONEP nº 398.131/2013, para execução em âmbito nacional (ANEXO B).

Todas as entrevistas foram precedidas pelo esclarecimento dos objetivos ao entrevistado e pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C). Cada entrevistado recebeu uma cópia do termo assinado.

4.1.6 Limitações

Por se tratar de um estudo transversal, não se pode estabelecer a temporalidade dos fatores associados ao uso de medicamentos. Os dados sobre utilização de medicamentos podem estar subestimados por restrições de memória, pois tanto os medicamentos como as doenças foram autorreferidas pelos usuários. Não houve registro do percentual de verificação realizado pelos entrevistadores a partir das prescrições e/ou das embalagens dos medicamentos apresentadas durante as entrevistas.

A polifarmácia foi analisada apenas como o uso concomitante de múltiplos fármacos. Não foram verificados os motivos para a prescrição de cada medicamento, a fim de possibilitar a avaliação sobre a pertinência do seu uso.

4.2 Estudo de utilização de estatinas no Sistema Nacional de Saúde da Escócia

4.2.1 Desenho do estudo

A caracterização do uso de estatinas no âmbito do Sistema Nacional de Saúde da Escócia (NHS Escócia) integra "*A real world evaluation of the clinical effectiveness, safety and medical expenditure of high intensity statin therapy in high risk patients: a longitudinal, retrospective cohort study*", um estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica), abrangendo um período de oito anos, de janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Utilizaram-se bases de dados do Conselho de Saúde da Grande Glasgow e Clyde (*NHS Great Glasgow and Clyde* - NHSGGC), cuja população estimada corresponde a 21,4% da população escocesa total (NHSGGC, 2016). Definiu-se 2009 como o início do estudo por ser o primeiro ano com disponibilidade completa de dados de prescrição e dispensação registrados no sistema informatizado do NHS Escócia.

Novos usuários de estatinas foram identificados por meio do *Scottish Prescribing Information System* (PIS), que abrange todos os medicamentos prescritos, dispensados e reembolsados no âmbito do NHS Escócia (ALVAREZ-MADRAZO *et al.*, 2016). Por meio de *linkage*, utilizando-se o *Community Health Index* (CHI), um identificador único de pacientes no NHS Escócia, os dados do PIS foram vinculados aos dados do *Scottish Medical Records* - SMR00 (registro de atendimento ambulatorial), ao SMR01 (base de dados de hospitalizações) e ao registro de óbitos, resultando em uma base de dados única, centrada no paciente.

4.2.2 População de estudo

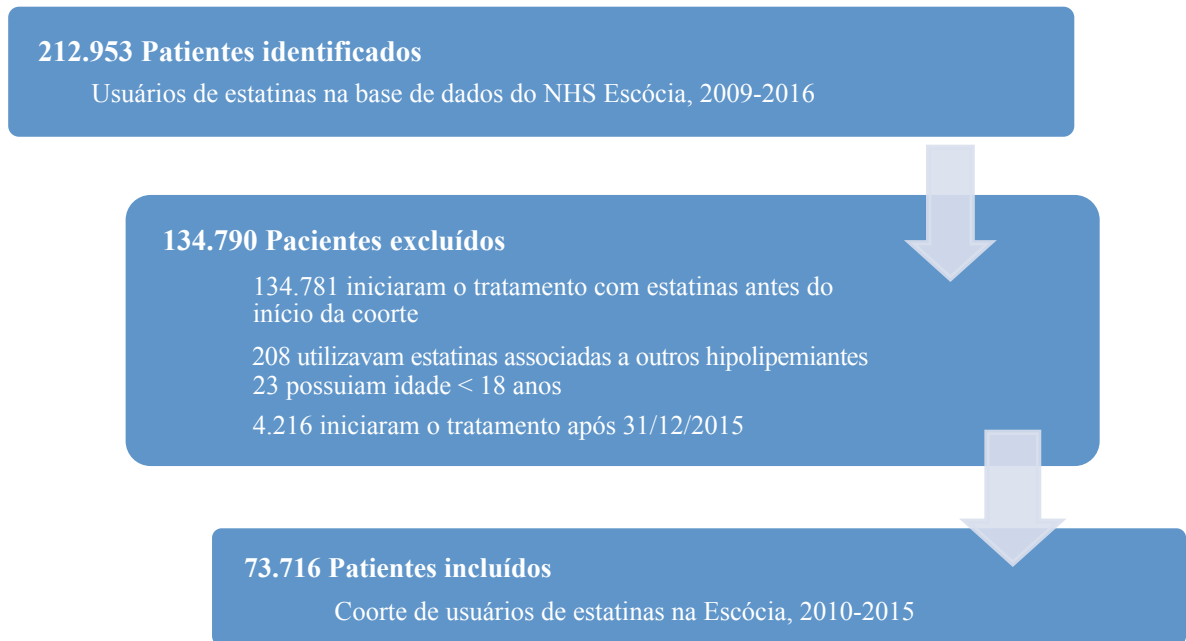
Foram avaliados os usuários atendidos pelo NHS Escócia, que iniciaram o uso de estatinas no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2015. A data da primeira prescrição de estatina foi assumida como a data de entrada na coorte. Foram inseridos na coorte os pacientes que, de forma cumulativa:

- ✓ Eram novos usuários de estatinas (sem registro de prescrição de estatinas no ano anterior à entrada na coorte);

- ✓ Receberam ao menos uma das estatinas padronizadas pelo NHS Escócia no período: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina ou sinvastatina, independente da dose, identificadas pelo código no *British National Formulary* (BNF), contendo nome aprovado, formulação e dose (JOINT FORMULARY COMMITTEE, 2016);
- ✓ Possuíam idade igual ou superior a 18 anos na data de entrada na coorte;
- ✓ Não utilizavam estatinas associadas com outros hipolipemiantes.

Após a identificação dos pacientes elegíveis, foi realizada uma limpeza na base de dados, a fim de verificar indícios de erro ou condições excludentes (Figura 6). A partir desta verificação, obteve-se a população de estudo.

Figura 6 - Obtenção da coorte de novos usuários de estatinas do NHS Escócia, período 2010-2015



O final do seguimento de cada paciente foi definido como a data mais recente dentre as seguintes alternativas:

- ✓ Não retirada do medicamento por pelo menos 120 dias, identificada como a ausência de registro de dispensação no PIS. Este período foi definido com base no tempo médio entre as dispensações, de 60 dias, acrescido de um período de 60 dias de tolerância (ou *grace period*);
- ✓ Mudança na intensidade de uso da estatina;

- ✓ Morte, caracterizada como o registro no Sistema de informação sobre mortalidade, durante o período avaliado;
- ✓ Término do período de estudo (31/12/2016).

4.2.3 Variáveis

A descrição da população de estudo foi realizada considerando dados do tempo zero de cada indivíduo, ou seja, dados de cada sujeito no momento de entrada na coorte. Os pacientes foram classificados em três grupos, conforme intensidade do uso de estatinas - alta, moderada e baixa, com base na classificação do NICE (2014) (Quadro 5).

Quadro 5- Estatinas disponibilizadas pelo NHS da Escócia, estratificadas conforme intensidade de uso

Estatina	Alta intensidade	Intensidade moderada	Baixa intensidade
Atorvastatina	20-80 mg	10 mg ¹	-
Fluvastatina	-	80 mg	20-40 mg
Pravastatina	-	40-80mg	10-20 mg
Rosuvastatina	20-40mg	5-10 mg	-
Sinvastatina	80mg	20-40 mg	10 mg

Fonte: NICE, 2014, p.34

1- Atorvastatina 10mg não é disponibilizada no Reino Unido.

A população foi descrita conforme o sexo, idade de entrada na coorte, primeira estatina prescrita, ano de início do tratamento com estatinas, característica socioeconômica (*Scottish Index of Multiple Deprivation - SIMD*), escore de comorbidades e índice de fragilidade geral. O SMID é a ferramenta oficial do governo escocês para identificar áreas carentes na Escócia. Este índice combina sete diferentes domínios: renda, emprego, saúde, educação, habilidades e treinamento, acesso geográfico a serviços, criminalidade e habitação, resultando em uma classificação de 1 (mais carente) a 5 (menos carente) (SIMD, 2018). A CID10 foi adotada para estabelecer o escore de comorbidade, baseado no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), adaptado por Quan *et al.* (2005), a fim de medir a carga de doenças. Para a identificação das comorbidades, foi utilizada a base de dados ambulatorial (SMR00), considerando-se os dez primeiros campos de registro da CID10, referentes ao período de três anos anteriores à entrada na coorte. Para a medida geral de fragilidade dos indivíduos, considerou-se o número de dias de hospitalização, independente da causa, durante os dois

anos anteriores à entrada da coorte, conforme registro no SMR01 (NEOVIUS *et al.*, 2015; PILOTTO *et al.*, 2015).

O estudo de utilização das estatinas foi realizada por meio de três variáveis: adesão, descontinuidade e persistência.

A descontinuidade do tratamento com estatinas foi definida como um período igual ou superior a 60 dias, sem retirada de medicamentos, após o término da última reposição (período de tolerância ou *grace period*) - *60 days-refill-gap*. O período de 60 dias justifica-se pela frequência de dispensação adotada pelas farmácias comunitárias da Escócia. Este período foi confirmado na base de dados, por meio do cálculo da quantidade média de estatina dispensada no âmbito do NHS Escócia, que foi de 56 comprimidos, equivalendo à cobertura de 56 dias de tratamento. A variável foi calculada como o tempo até a primeira descontinuidade de tratamento, considerando-se a primeira estatina prescrita para cada paciente.

A persistência foi avaliada como o intervalo entre a data da primeira dispensação de estatina e o ponto em que ocorreu um intervalo inaceitável entre as reposições do medicamento (*anniversary method*), adotando-se o período de tolerância de 60 dias. A persistência foi avaliada no período de um ano, a partir da data da primeira dispensação de estatina, sendo os pacientes classificados como persistentes e não persistentes:

- ✓ Persistentes - pacientes que permaneceram em tratamento, após um ano de acompanhamento, considerando-se o intervalo aceitável de 60 dias entre as reposições;
- ✓ Não persistentes - pacientes com intervalo entre as reposições de estatina superior a 60 dias, no período de um ano de acompanhamento.

A adesão foi avaliada calculando-se a proporção de dias cobertos (PDC), que é a quantidade acumulada, por meio de dispensações sucessivas, para garantir o tratamento sem interrupção. Para calcular a adesão, apenas os pacientes que possuíam ao menos dois registros de dispensação no PIS foram incluídos. O cálculo foi realizado dividindo-se o 'número total de dias cobertos com estatina' pelo 'número de dias no período de acompanhamento'. O paciente foi considerado aderente quando a proporção de dias de tratamento cobertos foi igual ou superior a 80% da quantidade necessária para assegurar o tratamento ininterrupto (DESHPANDE *et al.*, 2017):

- ✓ PDC \geq 80% - Boa adesão ao tratamento
- ✓ PDC $<$ 80% - Baixa adesão ao tratamento

4.2.4 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas por medidas de tendência central e de variabilidade e as variáveis categóricas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas. Utilizaram-se o teste t e qui-quadrado de Pearson para comparar grupos de estudos, adotando-se o nível de significância de 5%. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram plotadas para apresentar o tempo mediano entre o início do tratamento e a primeira descontinuidade do uso de estatinas. A análise de descontinuidade foi realizada conforme intensidade de uso e estatina inicialmente prescrita. Análise de sensibilidade foi realizada considerando-se diferentes intervalos de tempo: 30, 90, 120 e 180 dias.

Os dados foram analisados utilizando-se o software R Studio Desktop, versão 1.1.442. Para a extração dos dados da base PIS, armazenados em servidor SQL Server, foi utilizado o pacote *R Open Database Connectivity* (RODBC) (RIPLEY, 2017).

4.2.5 Aspectos éticos

O uso das bases de dados foi aprovado pelo *NHS Great Glasgow and Clyde (NHSGGC) Privacy Advisory Committee* e os dados foram hospedados e gerenciados pelo *NHSGGC Safe Haven*. Para acesso aos dados, foram disponibilizados login e senha específicos, a partir da assinatura do *Virtual Private Network (VPN) Request Form*.

4.2.6 Limitações

Os dados utilizados no estudo foram obtidos a partir de sistemas de informações do NHS Escócia, que possuem finalidade administrativa, estando restritos aos dados obrigatórios estabelecidos no âmbito de cada sistema e sujeitos a lacunas e erros de alimentação. Além disto, para a análise de utilização dos medicamentos, assumiu-se que todos os medicamentos dispensados foram utilizados pelos pacientes, o que pode superestimar os resultados apresentados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da polifarmácia em usuários da atenção primária do SUS e análise dos fatores associados

5.1.1 Resultados

Foram entrevistados 8.803 usuários em unidades de atenção primária à saúde em 273 municípios brasileiros. Destes, 6.511 eram usuários de pelo menos um medicamento. A polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) foi identificada em 9,4% dos usuários de medicamentos. A maioria dos indivíduos em polifarmácia era do sexo feminino (79,9%), com idade entre 45 e 64 anos (54,8%), casada ou em união estável (64,6%), com ensino fundamental incompleto (54,7%), da classe econômica C (54,0%) e não possuía plano de saúde (83,0%). Dentre os que se encontravam em polifarmácia, 32,9% eram idosos acima de 65 anos (Tabela 3). A prevalência de polifarmácia neste grupo etário foi de 18,1%.

Tabela 3 - Características sociodemográficas dos usuários de medicamentos atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS

Variável	Número de medicamentos						Valor-p
	1 (n= 2.561)		2 - 4 (n=3.340)		5 ou mais (n=610)		
	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	
Sexo							0,146
Feminino	1922	74,7 (71,8-77,5)	2610	76,7 (74,2-79,0)	492	79,9 (75,2-83,9)	
Masculino	639	25,3 (22,5-28,2)	730	23,3 (21,0-25,8)	118	20,1 (16,1-24,8)	
Faixa etária							<0,001
18-44 anos	1541	58,8 (55,9-61,7)	1266	35,7 (32,2-39,2)	64	12,3 (8,8-17,0)	
45-64 anos	746	30,7 (28,2-33,3)	1414	43,5 (41,3-45,8)	339	54,8 (49,0-60,5)	
≥ 65 anos	240	10,4 (8,6-12,6)	640	20,8 (18,1-23,9)	207	32,9 (28,2-38,0)	
Estado civil							<0,001
Casado/união estável	1608	64,2 (61,5-66,9)	2058	66,4 (64,1-68,7)	350	64,6 (58,5-70,3)	
Solteiro	686	24,5 (22,0-27,2)	718	17,2 (15,5-19,0)	70	9,1 (6,7-12,2)	
Outros	267	11,3 (9,6-13,2)	564	16,3 (14,5-18,3)	190	26,3 (21,2-32,1)	
Escolaridade							<0,001
Analfabeto	187	8,4 (6,7-10,5)	349	11,9 (9,1-15,5)	112	18,5 (13,4-24,9)	
Fundamental incompleto	857	37,9 (34,6-41,3)	1344	44,7 (40,2-49,2)	309	54,7(47,1-62,1)	
Fundamental completo	348	13,7 (10,9-17,2)	416	12,1 (9,9-14,6)	71	10,9 (7,6-15,3)	
Ensino médio	964	33,0 (30,1-36,0)	993	25,5 (22,4-28,9)	96	13,3 (9,8-17,8)	
Ensino superior	205	6,9 (5,5-8,7)	238	5,8 (4,7-7,2)	22	2,6 (1,5-4,4)	
Classe econômica							0,844
A e B	443	16,0 (13,2-19,2)	532	14,7 (12,2-17,7)	97	14,1 (9,8-19,7)	
C	1488	54,6 (50,7-58,4)	1954	54,5 (50,6-58,4)	348	54,0 (48,7-59,3)	
D e F	627	29,5 (24,7-34,7)	853	30,7 (25,6-36,4)	165	31,9 (25,0-39,7)	
Possui plano de Saúde (sim)	215	9,0 (6,6-12,1)	300	9,5 (6,7-13,3)	89	17,0 (11,5-24,5)	0,001

^a Valor de n não ponderado

Quanto às características de estilo de vida e saúde autorreferidas, 5,9% dos usuários em polifarmácia consumiam álcool mais de uma vez por mês, 14,7% eram fumantes e apenas 29,6% praticaram exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista (Tabela 4). A maioria dos usuários em polifarmácia (51,1%) classificou sua saúde como nem ruim/nem boa e referiu ser portador de duas ou mais condições crônicas (95,1%). As principais doenças referidas foram hipertensão (84,3%), dislipidemia (57,8%), artrite, artrose ou reumatismo (51,3%), depressão (47,3%) e diabetes mellitus (41,6%). Aproximadamente 40% dos usuários em polifarmácia relataram atendimento em serviços de emergência no ano anterior à entrevista e 20% foram hospitalizados.

Tabela 4 - Características de estilo de vida e indicadores de condições de saúde dos usuários de medicamentos atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS

Variável	Número de medicamentos						Valor-p
	1		2 - 4		5 ou mais		
	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	
<i>Consumo de álcool</i> (sim) ^b	339	12,9 (11,0-15,1)	343	9,4 (7,9-11,1)	40	5,9 (3,8-9,1)	<0,001
<i>Tabagismo</i> (sim)	319	13,2 (11,6-15,0)	405	13,4 (11,5-15,5)	87	14,7 (10,6-20,1)	0,783
<i>Prática de atividade física</i> (sim) ^c	662	23,6 (20,5-27,0)	924	27,9 (24,0-32,2)	184	29,6 (24,7-35,0)	0,007
<i>Auto-percepção da saúde</i>							<0,001
Muito boa/boa	1645	63,0 (59,2-66,5)	1613	48,5 (44,8-52,2)	173	25,7 (21,8-30,2)	
Nem ruim/nem boa	777	31,7 (29,2-34,3)	1388	41,9 (39,0-44,9)	307	51,1 (45,3-56,9)	
Ruim/muito ruim	135	5,4 (3,8-7,5)	334	9,6 (8,1-11,3)	129	23,2 (18,5-28,6)	
<i>Número de doenças crônicas</i>							<0,001
Nenhuma	1036	39,0 (36,0-42,2)	550	24,8 (22,1-27,7)	8	1,0 (0,4-2,5)	
Uma	840	36,5 (33,4-39,7)	792	24,8 (22,1-27,7)	30	27,2 (25,5-29,1)	
Dois ou mais	595	24,5 (22,1-27,0)	1846	60,6 (55,9-65,0)	532	95,1 (92,1-97,0)	
<i>Principais doenças crônicas</i>							<0,001
Hipertensão	642	28,1 (25,1-31,4)	1787	56,6 (51,6-61,4)	510	84,3 (79,9-87,9)	
Dislipidemia	367	14,4 (12,5-16,6)	1036	31,6 (28,5-34,9)	338	57,8 (51,8-63,6)	
Artrite, artrose ou reumatismo	293	12,4 (10,4-14,6)	896	26,5 (23,2-30,1)	306	51,3 (44,8-57,7)	
Depressão	281	12,2 (10,5-14,2)	784	24,5 (21,5-27,9)	277	47,3 (40,9-53,9)	
Diabetes mellitus	154	5,4 (4,5-6,5)	653	21,1 (17,6-25,0)	270	41,6 (36,6-46,8)	
Doenças do coração	99	3,4 (2,4-4,7)	300	9,9 (8,1-12,1)	198	33,3 (27,0-40,3)	
Doença pulmonar crônica	210	8,4 (6,9-10,1)	401	10,7 (9,0-12,6)	121	18,5 (14,4-23,5)	
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	29	1,4 (0,8-2,2)	111	3,3 (2,4-4,4)	60	8,7 (6,2- 12,1)	
Outras doenças	396	15,1 (12,5-18,2)	760	23,7 (19,7-28,3)	223	38,7 (31,8-46,2)	
<i>Atendimento em emergência</i> (sim) ^d	550	19,3 (16,8-22,1)	1004	26,1 (22,9-29,6)	236	39,4 (34,0-45,2)	<0,001
<i>Hospitalização</i> (sim) ^d	203	7,9 (6,5-9,5)	383	10,8 (8,8-13,2)	113	19,9 (15,4-25,3)	<0,001

^a Valor de n não ponderado

^b Consumo de álcool considerado positivo para relato acima de uma vez por mês

^c Relato de prática de exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista

^d Autorrelato referente ao período de 12 meses anteriores à entrevista

Dentre os 25 medicamentos mais utilizados pela população em polifarmácia, 13 (52,0%) pertencem ao grupo C da ATC, ou seja, possuem ação no sistema cardiovascular. Os itens mais utilizados foram sinvastatina, losartana e omeprazol (Tabela 5). Destacam-se entre os mais utilizados os medicamentos amitriptilina, clonazepam, diazepam, fluoxetina e ibuprofeno, pertencentes à relação de itens potencialmente inapropriados para uso em idosos, conforme critério Beers (AGS, 2015).

Tabela 5 - Medicamentos mais utilizados pelos usuários em polifarmácia (cinco ou mais medicamentos) dos serviços de atenção primária em saúde do SUS, segundo classificação ATC

Medicamentos	Código ATC (5 nível) ^a	n ^b	% (IC 95%)
Sinvastatina	C10AA01	224	35,7 (29,9-42,0)
Losartana	C09CA01	213	34,0 (26,9-41,8)
Omeprazol	A02BC01	200	33,6 (28,3-39,4)
Ácido acetilsalicílico	N02BA01	175	26,5 (20,3-33,7)
Metformina	A10BA02	161	24,8 (18,1-33,0)
Hidroclorotiazida	C03AA03	159	23,5 (16,8-31,9)
Enalapril	C09AA02	101	15,8 (10,9-22,3)
Atenolol	C07AB03	101	15,0 (10,3-21,5)
Captopril+diurético	C09BA01	65	12,2 (7,0-20,5)
Fluoxetina ^c	N06AB03	64	12,2 (9,3-15,9)
Glibenclamida	A10BB01	67	11,4 (7,7-16,5)
Captopril	C09AA01	61	11,3 (8,0-15,7)
Clonazepam ^c	N03AE01	60	11,2 (8,9-13,9)
Dipirona	N02BB02	50	10,0 (6,5-15,2)
Ibuprofeno ^c	C01EB16	52	9,7 (7,1-13,2)
Propranolol	C07AA05	52	8,8 (6,2-12,5)
Paracetamol	N02BE01	58	8,7 (6,6-11,3)
Furosemida	C03CA01	55	8,7 (6,8-11,0)
Amlodipina	C08CA01	64	8,5 (5,6-12,8)
Losartana+diurético	C09DA01	41	8,3 (4,0-16,3)
Diazepam ^c	N05BA01	40	7,4 (3,9-13,6)
Diclofenaco	M01AB05	30	6,8 (4,6-10,1)
Amitriptilina ^c	N06AA09	48	6,6 (4,5-9,7)
Metformina+sulfoniluréia	A10BD02	24	6,0 (2,0-17,1)
Atenolol+tiazidas	C07BB03	33	5,3 (2,4-11,5)

^a Classificação de acordo com WHO (2016).

^b Valor de n não ponderado

^c Medicamentos potencialmente inapropriados para uso em pessoas acima de 65 anos, conforme critérios Beers. In FICK *et al*, 2003.

Os resultados dos modelos logísticos univariados e múltiplos para os preditores de polifarmácia estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Preditores de polifarmácia em usuários dos serviços de atenção primária em saúde no SUS

Variáveis	Univariado			Múltiplo ^a		
	Odds ratio (OR)	IC 95% OR	p-valor	OR	IC 95% OR	p-valor
Sexo						
Masculino	-	-	-	-	-	-
Feminino	1,266	(0,954; 1,680)	0,103	-	-	-
Faixa etária						
18-44 anos	-	-	-	-	-	-
45-64 anos	5,279	(3,499; 7,964)	0,000	1,946	(1,275; 2,970)	0,000
65 anos ou mais	7,316	(4,904; 10,914)	0,000	2,428	(1,541; 3,825)	0,000
Escolaridade						
Analfabeto	4,296	(2,177; 8,474)	0,000	-	-	-
Fundamental incompleto	3,176	(1,768; 5,706)	0,000	-	-	-
Fundamental completo	2,069	(1,051; 4,071)	0,036	-	-	-
Médio	1,131	(0,603; 2,121)	0,702	-	-	-
Superior	-	-	-	-	-	-
Estado civil						
Solteiro	-	-	-	-	-	-
Casado/união estável	2,202	(1,572; 3,084)	0,000	-	-	-
Outros	4,119	(2,804; 6,049)	0,000	-	-	-
Classe econômica						
A/B	-	-	-	-	-	-
C	1,072	(0,764; 1,504)	0,686	-	-	-
D/E	1,143	(0,717; 1,823)	0,574	-	-	-
Possui plano de saúde						
Sim	2,004	(1,582; 2,538)	0,000	1,602	(1,125; 2,278)	0,009
Não	-	-	-	-	-	-
Hipertensão Arterial Sistêmica						
Sim	6,633	(4,765; 9,234)	0,000	3,496	(2,345; 5,211)	0,000
Não	-	-	-	-	-	-
Diabetes Mellitus						
Sim	4,177	(3,226; 5,408)	0,000	2,297	(1,753; 3,009)	0,000
Não	-	-	-	-	-	-
Depressão						
Sim	3,725	(3,002; 4,623)	0,000	2,381	(1,862; 3,044)	0,000
Não	-	-	-	-	-	-
Artrite						
Sim	4,052	(3,179; 5,163)	0,000	1,736	(1,314; 2,295)	0,000
Não	-	-	-	-	-	-
Auto-percepção da saúde						
Boa/Muito boa	-	-	-	-	-	-
Nem ruim nem boa	2,871	(2,289; 3,602)	0,000	1,823	(1,400; 2,375)	0,000
Ruim/Muito ruim	6,244	(4,525; 8,615)	0,000	2,912	(1,935; 4,380)	0,000
Região do país						
Norte	-	-	-	-	-	-
Centro-Oeste	2,820	(1,359; 5,851)	0,005	2,304	(1,096; 4,844)	0,027
Nordeste	3,542	(1,814; 6,913)	0,000	2,767	(1,358; 5,638)	0,005
Sudeste	3,648	(1,894; 7,024)	0,000	2,621	(1,266; 5,430)	0,010
Sul	8,829	(4,867; 16,015)	0,000	5,815	(3,133; 10,794)	0,000
Atendimento de emergência						
Sim	2,144	(1,688; 2,722)	0,000	1,592	(1,198; 2,114)	0,001
Não	-	-	-	-	-	-
Internação						
Sim	2,346	(1,718; 3,204)	0,000	-	-	-
Não	-	-	-	-	-	-

^a Teste Hosmer-Lemeshow = 0,4228.

Indivíduos com plano privado de saúde apresentaram 1,6 vezes mais chance de estar em polifarmácia do que os que não o possuíam. A polifarmácia foi significativamente associada à faixa etária, sendo crescente esta correlação (OR 1,95 para pessoas com idade entre 45 e 64 anos e OR 2,43 para a faixa etária de 65 anos ou mais). Houve também associação entre polifarmácia e autopercepção de saúde ruim/muito ruim (OR 2,91 IC 95% 1,93-4,38), ao relato de atendimento em serviço de emergência no ano anterior à entrevista (OR 1,59 IC 95% 1,19-2,11) e à presença de doenças crônicas, sendo a maior associação verificada em indivíduos hipertensos (OR 3,49 IC 95% 2,43-5,21). A força da associação entre as regiões do país e a polifarmácia foi variável, sendo que moradores da região Sul apresentaram a maior chance de polifarmácia (5,8 vezes maior que a região Norte).

5.1.2 Discussão

A prevalência de polifarmácia verificada no presente estudo (9,4% IC95% 7,8–12,0) foi semelhante à da atenção primária na Alemanha (10,0%) e inferior aos 20,8% em adultos atendidos pela atenção primária na Escócia (GRIMMSMANN; HIMMEL, 2009; GUTHRIE *et al.*, 2015). A polifarmácia em pessoas acima de 65 anos (18,1%) foi superior aos 11,0% em idosos de áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família na cidade de Recife/Pernambuco, mas inferior ao encontrado em outros estudos: 28,0% em idosos em Goiânia, 32,7% entre aposentados do Rio de Janeiro, 36% em idosos no município de São Paulo e 35,8% em idosos norte-americanos (CARVALHO *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2013; O'DWYER *et al.*, 2016; ROZENFELD *et al.*, 2008; SILVEIRA; DALASTRA; PAGOTTO, 2014).

Estudos sobre polifarmácia no âmbito da atenção primária, incluindo população geral, são escassos (GRIMMSMANN; HIMMEL, 2009; GUTHRIE *et al.*, 2015; MIRA *et al.*, 2013). Considerando o processo de envelhecimento populacional e evidências sobre a relação entre aumento da idade e número de medicamentos prescritos, é importante que, no processo de cuidado em saúde, os profissionais assegurem a qualidade da farmacoterapia, evitando-se o uso exacerbado de múltiplos fármacos (CADOGAN *et al.* 2016; GUTHRIE *et al.*, 2015; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2016). A polifarmácia tem sido associada a desfechos negativos em saúde, aumento da morbimortalidade, redução da qualidade de vida dos indivíduos, especialmente em idosos, e aumento dos custos da atenção, com impacto para as

pessoas e os sistemas de saúde (CADOGAN *et al.*, 2016).

Nos últimos anos houve aumento expressivo da polifarmácia geriátrica. Esse grupo normalmente possui elevado índice de comorbidades, alto risco para prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados e são mais suscetíveis à perda de doses ou erros de administração, o que compromete a adesão ao tratamento (CADOGAN *et al.*, 2016; MUKETE *et al.*, 2016). Além disso, apresentam estado nutricional muitas vezes comprometido e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao processo de envelhecimento. Essas características justificam a maior vulnerabilidade dos idosos à ocorrência de eventos adversos, redução de eficácia terapêutica e risco aumentado de interações medicamentosas (CARVALHO *et al.*, 2012; MUKETE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2013; SILVEIRA; DALASTRA; PAGOTTO, 2014). Estudos observacionais têm evidenciado uma forte relação entre o uso de medicamentos potencialmente perigosos e desfechos em saúde desfavoráveis, tais como EAM (delírio, sedação, hemorragias gastrointestinais, quedas e fraturas), hospitalização e morte (AGS, 2012).

Apesar de a maioria dos estudos investigar a polifarmácia em idosos, o presente estudo mostrou uma importante associação entre a faixa etária de 45 a 64 anos e o uso de cinco ou mais medicamentos. Estes dados precisam ser melhor compreendidos para direcionar as políticas públicas e qualificar o cuidado na atenção primária do SUS. O modelo uma doença – uma terapia medicamentosa é uma abordagem inadequada frente à epidemia do uso de medicamentos no século 21. Conforme destacado por Bjerrum *et al.* (1998), a implantação de estratégias de informação para médicos generalistas sobre os padrões de prescrição no âmbito da atenção primária pode melhorar esta prática e reduzir a polifarmácia, qualificando o cuidado em saúde.

As variáveis sexo, classe econômica, situação conjugal e escolaridade apresentaram-se como condições menos relevantes na determinação do consumo de múltiplos fármacos na atenção primária do SUS. Loyola Filho; Uchoa; Lima-Costa (2006) destacaram que apenas estudos pontuais identificaram relação entre maior escolaridade, viuvez e polifarmácia. Com relação ao sexo, a maioria dos inquéritos nacionais e internacionais apontam que as mulheres procuram mais os serviços de saúde e que condições inerentes ao seu papel reprodutivo, como a gravidez e a contracepção, podem explicar uma maior utilização de medicamentos (BJERRUM *et al.*, 1998; CARVALHO *et al.*, 2012; CHARLESWORTH *et al.*, 2015;

LOYOLA FILHO *et al.*, 2006; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2016; SILVEIRA; DALASTRA; PAGOTTO, 2014). Entretanto, o presente estudo não observou associação entre sexo e polifarmácia. Corrobora este resultado o estudo de O'Dwyer *et al.* (2016) em população acima de 40 anos na Irlanda, que também não encontrou associação entre polifarmácia e sexo feminino.

À semelhança de outros estudos nacionais, indivíduos com plano privado de saúde apresentaram maior chance de polifarmácia (CARVALHO *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2013). Eles possuem maior acesso a consultas com especialistas, ampliando a variedade de prescrições (AGS, 2012; CARVALHO *et al.*, 2012). De acordo com Neves *et al.* (2013), médicos da Estratégia Saúde da Família normalmente prescrevem itens das listas padronizadas pelo SUS, a fim de possibilitar a obtenção gratuita dos medicamentos. Essa prática reduz a amplitude do arsenal terapêutico e, conseqüentemente, o número médio de medicamentos prescritos por paciente.

A autoavaliação de saúde como regular e ruim/muito ruim, observada por outros inquéritos, mostrou associação positiva com a polifarmácia (CARVALHO *et al.*, 2012; LOYOLA FILHO *et al.*, 2006; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2016; NEVES *et al.* 2013). De acordo com Carvalho *et al.* (2012), esses achados são consistentes porque é óbvia a conexão entre problema de saúde e uso de medicamentos. Esses resultados são reforçados pela associação também verificada para atendimento em serviço de emergência, o que pode estar relacionado a uma pior situação de saúde. Além disso, Mira *et al.* (2013) identificaram que 5% dos erros de utilização em pacientes polimedicados ocasionaram graves conseqüências, requerendo busca por serviços de emergência ou hospitalização.

A associação entre autorrelato de hipertensão, *diabetes mellitus*, depressão, doenças reumáticas e polifarmácia está em consonância com outros estudos nacionais e internacionais (BJERRUM *et al.*, 1998; CARVALHO *et al.*, 2012; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ *et al.*, 2016; ROZENFELD *et al.*, 2008). Essas são condições prevalentes no país, especialmente na população idosa, cujo controle e tratamento pressupõem o uso de medicamentos. Há coerência entre os 25 medicamentos mais utilizados pelos indivíduos polimedicados e as doenças autorreferidas. A hipertensão, corroborando outros estudos, foi a condição crônica mais frequente e apresentou a associação mais intensa com polifarmácia (CARVALHO *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2013).

A maior prevalência de medicamentos do aparelho cardiovascular (grupo C da ATC) na população polimedicada corrobora Charlesworth *et al.* (2015), que observaram relação entre as classes de antihipertensivos, estatinas e antidiabéticos e o aumento na prevalência do uso de medicamentos em idosos americanos. Qato *et al.* (2016) observaram um aumento estatisticamente significativo da prescrição de estatinas nos Estados Unidos, atingindo 46,2% das pessoas acima de 65 anos, em 2011. O uso de estatina tem-se ampliado nos últimos anos, sendo o medicamento de escolha para o manejo de dislipidemias e prevenção de eventos cardiovasculares nos principais protocolos e diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais (FALUDI *et al.*, 2017; NICE, 2014; STONE *et al.*, 2013).

O elevado uso de omeprazol no presente estudo pode ser explicado, conforme Carvalho *et al.*, (2012), pela prescrição profilática e nem sempre racional de produtos para a redução da acidez gástrica. Muitas vezes, uma reação adversa pode ser interpretada como nova entidade clínica, sendo tratada com novo medicamento, o que constitui uma cascata iatrogênica (CARVALHO *et al.*, 2012). Bjerrum *et al.* (1998) destacam que alguns autores consideram a polifarmácia um “experimento não controlado”, pois a maioria dos indivíduos possuem uma combinação única de fármacos e, portanto, requerem atenção individualizada e conciliação terapêutica.

Dentre os medicamentos mais utilizados pelo grupo polifarmácia, merece destaque a identificação de cinco itens (amitriptilina, clonazepam, diazepam, fluoxetina e ibuprofeno) pertencentes à relação de medicamentos potencialmente inapropriados para uso em idosos, conforme critério Beers (AGS, 2012; 2015). Estes resultados são muito relevantes ao se considerar que a faixa etária acima de 65 anos esteve associada à maior chance de polifarmácia no âmbito da atenção primária do SUS. O critério Beers é uma importante medida de qualidade dos cuidados em saúde na população idosa, devendo ser incorporado em sistemas de registro eletrônico para apoiar o processo de prescrição e identificar situações em que alternativas não farmacológicas seriam mais adequadas (AGS, 2012; 2015).

A polifarmácia variou conforme as regiões do país, sendo a maior intensidade de associação registrada nas regiões Sul e Sudeste. Estes resultados podem ser explicados pela característica da população amostrada, pois os indivíduos dessas regiões apresentaram maior prevalência de comorbidades. Além disso, os estados das referidas regiões apresentam maior cobertura de

assistência médica privada, variável preditora de polifarmácia no presente estudo (BRASIL, 2014).

Como destacam Rozenfeld *et al.* (2008), a polifarmácia nem sempre é um evento evitável. Doenças crônicas de alta prevalência, como a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*, normalmente são tratadas por meio da associação de fármacos. A revisão dos medicamentos e a potencial desprescrição devem ser avaliadas, principalmente por médicos generalistas ou farmacêuticos, a fim de personalizar o tratamento em pessoas com multimorbidade ou vulnerabilidade específica. Além disso, é importante o monitoramento para a potencial ocorrência de interações medicamentosas (GUTHRIE *et al.*, 2015). Conforme Secoli *et al.* (2012), a avaliação de esquemas terapêuticos múltiplos, especialmente em idosos, possibilita a identificação e suspensão de associações com interações medicamentosas potenciais, no intuito de minimizar os danos e qualificar o uso dos fármacos. Protocolos e diretrizes para o manejo das doenças crônicas mais prevalentes devem contemplar, além das indicações de tratamento, recomendações sobre situações onde a desprescrição pode ser adotada.

Há evidências do efeito da educação de profissionais prescritores, com ênfase no estímulo a práticas preventivas, sobre a adesão à terapia e qualidade do uso dos medicamentos (RYAN *et al.*, 2014). Mira *et al.* (2013) verificaram que apenas 32,5% dos pacientes atendidos pela atenção primária na Espanha foram questionados pelos médicos sobre medicamentos prescritos por outros profissionais. Nesse estudo, o uso incorreto de medicamentos foi associado ao sentimento de não ser adequadamente ouvido, à perda de confiança na relação com o médico, à ocorrência de prescrições simultâneas por diversos profissionais especialistas e a incoerências entre as informações repassadas pelos diferentes profissionais.

Serviços de acompanhamento farmacêutico, com consultas para desenvolver planos de cuidado, resolver os problemas relacionados aos medicamentos e fornecer acompanhamento oportuno, com foco na aquisição de habilidades e competências para a corresponsabilização, podem melhorar a adesão à terapia medicamentosa e, conseqüentemente, os resultados clínicos. A adoção de estratégias para o autorregistro de todos os medicamentos utilizados pelos indivíduos, incluindo plantas medicinais, medicamentos isentos de prescrição e suplementos alimentares, pode contribuir para o aprimoramento da anamnese clínica, reduzindo o viés de memória (BUSHARDT *et al.*, 2008).

O presente estudo possui algumas limitações. Por se tratar do primeiro estudo de abrangência nacional sobre polifarmácia em usuários de serviços de saúde, há diferenças metodológicas e entre as populações dos estudos utilizados para a discussão dos dados, o que restringe a comparação direta. Outra limitação refere-se ao conceito de polifarmácia adotado, analisada apenas como o uso concomitante de múltiplos fármacos. Não foram verificados os motivos para a prescrição dos medicamentos, a fim de possibilitar a avaliação sobre a pertinência do uso de cada medicamento. Além disso, os dados apresentados podem estar subestimados por restrições de memória, pois tanto os medicamentos como as doenças foram autorreferidas pelos usuários. Por se tratar de um estudo transversal, não se pode estabelecer a temporalidade dos fatores associados.

Em detrimento às limitações apresentadas, os resultados apontam um elevado índice de polifarmácia, especialmente na população idosa, que precisa ser melhor compreendido pelos gestores e equipes multiprofissionais de saúde. A necessidade crescente de diminuir complicações evitáveis e prevenir os erros serve como um catalisador significativo para incentivar o uso de práticas seguras, baseadas em evidências. De acordo com Bjerrum *et al.* (1998), programas destinados a reduzir problemas associados à polifarmácia são mais efetivos quando desenvolvidos para subgrupos de pacientes com risco aumentado. No processo de cuidado em saúde, o estabelecimento de corresponsabilidade e vínculos solidários com pacientes e seus familiares contribuem para o fortalecimento da segurança do paciente (BRASIL, 2013).

O terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente (*Medication without harm*), lançado em 2017 pela OMS, convida os Estados Membros a priorizar a segurança no uso de medicamentos em âmbito nacional. O objetivo é reduzir significativamente os danos graves e evitáveis relacionados ao uso de medicamentos nos próximos cinco anos. A polifarmácia é uma das três áreas-chave a serem priorizadas para a proteção dos pacientes, e que deve ser monitorada juntamente com situações de alto risco e transições de cuidado (WHO, 2017b).

A caracterização da polifarmácia em usuários dos serviços de atenção primária foi publicada por meio do artigo "Polifarmácia - uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS)" (APÊNDICE 1), versões português e inglês, na Revista de Saúde Pública, em setembro de 2017.

5.2 Caracterização do perfil dos usuários de estatinas da atenção primária do SUS e os fatores associados ao seu uso

5.2.1 Resultados

Dentre os 8.803 usuários entrevistados em unidades de atenção primária à saúde do SUS, 6.511 (76,2%) reportaram o uso de medicamentos nos 30 dias que precederam à entrevista. A prevalência do uso de estatinas entre os usuários de medicamentos foi de 9,3% (n=603).

A maioria dos indivíduos era do sexo feminino (77,8%), com idade entre 45 e 64 anos (60,0%), de cor/raça branca (53,6%), casada ou em união estável (68,2%), com ensino fundamental incompleto (48,7%), da classe econômica C (52,5%) (Tabela 7). A maior parte dos usuários residia nas regiões Sudeste (32,2%) e Sul (37,5%) e não possuía plano de saúde (87,6%).

Tabela 7 - Características sociodemográficas dos usuários de estatinas atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS

Variável	Uso de estatinas				Valor-p
	Sim (n=603)		Não (n=5.908)		
	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	
Sexo					0,549
Feminino	469	77,8 (71,3-83,1)	4.555	76,1 (74,3-77,8)	
Masculino	134	22,2 (16,9-28,7)	1917	23,9 (22,2-25,7)	
Faixa etária					<0,001
18 a 44 anos	54	9,6 (6,5-14,0)	2.817	45,6 (43,0-48,3)	
45 a 64 anos	353	60,0 (52,7-66,9)	2.146	37,6 (35,7-39,5)	
≥ 65 anos	196	30,4 (25,3-36,0)	891	16,8 (14,9-18,8)	
Cor/raça					<0,001
Branca	308	53,6 (45,5-61,5)	2.146	40,9 (37,2-44,6)	
Parda	253	41,0 (33,6-48,9)	3.163	49,8 (45,9-53,7)	
Preta	39	5,2 (3,5-7,5)	517	7,8 (6,4-9,6)	
Amarela	1	0,2 (0,0-1,7)	46	1,3 (0,6-2,9)	
Indígena	0	-	22	0,3 (0,1-0,6)	
Estado civil					<0,001
Solteiro	68	8,4 (6,0-11,5)	1.406	20,3 (18,8-22,0)	
Casado/união estável	376	68,2 (62,5-73,4)	3.640	65,1 (63,1-67,2)	
Outros	159	23,5 (18,6-29,1)	862	14,5 (13,1-16,0)	
Escolaridade					<0,001
Analfabeto	95	16,3 (11,2-23,3)	553	10,7 (8,7-13,1)	
Fundamental incompleto	265	48,7 (41,7-55,7)	2.245	42,5 (39,1-46,0)	
Fundamental completo	80	12,0 (9,0-15,8)	755	12,7 (10,6-15,0)	
Ensino médio	130	17,8 (14,1-22,1)	1.923	28,2 (26,1-30,4)	
Ensino superior	33	5,2 (3,5-7,6)	432	6,0 (5,1-7,0)	
Classe econômica^b					0,771
A e B	97	16,0 (10,5-23,6)	975	15,0 (12,9-17,4)	
C	344	52,5 (46,1-58,8)	3.446	54,7 (51,5-57,9)	
D e F	161	31,5 (24,4-39,7)	1.484	30,2 (25,8-35,1)	
Região do país					<0,001
Norte	40	1,4 (0,7-2,7)	1.046	5,4 (4,2-7,0)	
Nordeste	105	25,6 (16,9-36,8)	1.112	29,4 (22,0-38,1)	
Centro-Oeste	69	3,3 (1,6-6,5)	1.031	5,8 (4,1-8,1)	
Sudeste	136	32,2 (20,6-46,6)	1.282	33,6 (25,8-42,3)	
Sul	253	37,5 (25,4-51,4)	1.437	25,8 (19,3-33,6)	
Possui plano de Saúde (sim)	72	12,4 (8,1-18,5)	532	9,9 (7,2-13,4)	0,169

^a Valor de n não ponderado

^b Conforme ABEP (2015)

Quanto às características de estilo de vida e saúde autorreferidas, 17,0% dos usuários de estatinas consumiam álcool mais de uma vez por mês, 14,4% eram fumantes e 30,8% praticaram exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista e 77,4% adotavam dietas com restrição de gordura (Tabela 8).

Tabela 8. Características de estilo de vida e indicadores de condições de saúde dos usuários de estatinas atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS

Variável	Uso de Estatinas				Valor-p
	Sim (n=603)		Não (n=5.908)		
	n ^a	% (IC 95%)	n ^a	% (IC 95%)	
<i>Consumo de álcool</i> (sim) ^b	9	7,5 (5,0-11,1)	1.353	21,5 (19,2-24,0)	0,080
<i>Fuma</i> (sim)	84	14,4 (10,8-19,0)	727	13,3 (11,9-14,9)	0,568
<i>Prática de atividade física</i> (sim) ^c	187	30,8 (25,1-37,1)	1.583	26,0 (22,7-29,6)	0,066
<i>Adota dieta com redução de gordura</i> (sim)	493	77,4 (72,8-81,4)	3.504	58,4 (55,1-61,5)	<0,001
<i>Auto-percepção da saúde</i>					0,006
Muito boa/boa	253	40,3 (31,6-49,6)	3.178	53,0 (50,1-55,9)	
Nem ruim/nem boa	279	48,1 (39,7-56,6)	2.193	38,0 (35,8-40,2)	
Ruim/muito ruim	70	11,6 (7,8-17,0)	528	9,1 (7,8-10,5)	
<i>Número de doenças crônicas</i>					<0,001
Nenhuma	11	2,4 (1,0-5,3)	1.583	24,8 (22,6-27,2)	
Uma	70	12,8 (9,2-17,6)	1.592	28,8 (27,1-30,6)	
Duas ou mais	492	84,9 (79,7-88,9)	2.481	46,4 (43,5-49,3)	
<i>Doenças crônicas</i>					
<i>Doenças do aparelho circulatório</i>	456	76,6 (71,4-81,1)	2.585	47,7 (44,7-50,8)	<0,001
Hipertensão	439	73,0 (67,8-77,7)	2.500	45,9 (42,8-49,0)	
Doenças do coração	153	24,1 (18,2-31,3)	444	8,1 (6,8-9,5)	
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	35	4,7 (2,8-7,7)	165	2,9 (2,3-3,8)	
<i>Desordens metabólicas</i>	523	87,6 (83,4-90,9)	1.679	29,2 (26,9-31,6)	<0,001
Dislipidemia	481	81,4 (76,5-85,4)	1.260	21,7 (19,7-23,8)	
Diabetes mellitus	234	36,6 (32,5-40,9)	843	15,1 (13,2-17,1)	
<i>Outras</i>	374	62,0 (54,9-68,7)	2.916	52,4 (49,0-55,7)	0,001
Artrite, artrose ou reumatismo	222	35,8 (30,3-41,8)	1.273	22,3 (19,8-25,0)	
Depressão	166	25,8 (20,2-32,3)	1.176	21,7 (19,1-24,5)	
Doença pulmonar crônica	75	9,8 (6,9-13,6)	657	10,7 (9,3-12,2)	
Outras doenças	152	26,0 (20,7-32,0)	1.227	21,5 (18,1-25,4)	
<i>Número de medicamentos em uso</i>					<0,001
Um	46	7,9 (5,5-11,1)	2.515	40,7 (37,6-44,0)	
Dois a quatro	319	55,1 (47,5-62,6)	3.021	52,6(50,0-55,1)	
Cinco ou mais (polifarmácia)	238	37,0(28,9-45,9)	372	6,7 (5,4-8,3)	
<i>Atendimento em emergência</i> (sim) ^d	147	21,8 (17,4-27,1)	1.643	25,2 (22,9-27,7)	0,164
<i>Hospitalização</i> (sim) ^d	67	9,6 (6,5-13,9)	632	10,7 (9,1-12,5)	0,542

^a Valor de n não ponderado

^b Consumo de álcool considerado positivo para relato acima de uma vez por mês

^c Relato de prática de exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista

^d Autorrelato referente ao período de 12 meses anteriores à entrevista

A auto-percepção de saúde foi muito boa/boa para 40,3% dos usuários e nem ruim/nem boa para 48,1%. A maior parte dos usuários de estatinas possuía duas ou mais doenças crônicas (84,9%), sendo dislipidemia (81,4%), hipertensão (73,0%) e diabetes mellitus (36,6%) as principais doenças referidas. O atendimento em serviços de emergência no período de 12 meses anteriores à entrevista foi relatado por 21,8% e 9,6% necessitaram de hospitalização no mesmo período.

A sinvastatina foi a estatina predominantemente utilizada (90,3%), seguida pela atorvastatina (4,7%) e rosuvastatina (1,9%) (Tabela 9). Destaca-se que a rosuvastatina não está incluída na RENAME. A maior parte dos usuários referiu que as estatinas foram prescritas por médico (99,5%) e que não necessita de ajuda para tomar os medicamentos (90,1%).

Com relação ao tempo de utilização, 81,4% relataram utilizar estatinas há pelo menos um ano, e 71,0% receberam informações sobre o modo de utilizar os medicamentos durante a última dispensação. Três usuários referiram o uso concomitante de mais de uma estatina. O número médio de medicamentos consumidos por paciente foi $4,1 \pm 0,4$, com uma prevalência de polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) de 37,0%. Os medicamentos mais utilizados em associação com as estatinas foram losartana (33,2%, n= 200), metformina (22,9% n=138), omeprazol (16,9% n=102), hidroclorotiazida (14,6% n=88) e enalapril (14,4% n=87).

Quando questionados sobre o acesso às estatinas, 68,1% dos pacientes reportaram que obtiveram os medicamentos em farmácias do SUS, 16,7% adquiriram em farmácia comercial e 13,8% em unidades credenciadas pelo Programa Farmácia Popular (copagamento).

Tabela 9 - Acesso, uso e adesão ao tratamento de estatinas nos serviços de atenção primária em saúde do SUS

Variável	n ^a (603)	% (IC 95%)
<i>Estatina (Código ATC)^b</i>		
Sinvastatina ^c (C10AA01)	576	90,3 (84,2-94,2)
Atorvastatina (C10AA05)	21	4,7 (1,7-12,4)
Rosuvastatina ^d (C10AA07)	11	1,9 (0,9-3,9)
Pravastatina (C10AA03)	1	0,2 (0,0-1,4)
<i>Tempo de uso de estatina</i>		
< 1 ano	115	18,6 (14,9-22,9)
≥ 1 ano	488	81,4 (77,1-85,1)
<i>Acesso a estatina</i>		
Farmácia do SUS (gratuito)	387	68,1 (59,6-75,5)
Farmácia Privada	111	16,7 (13,5-20,5)
Farmácia Popular (copagamento)	95	13,8 (8,2-22,3)
Outros	10	1,5 (0,6-4,6)
<i>Autorrelato de baixa adesão^e (sim)</i>	41	6,5 (3,5-12,0)
<i>Causas de não adesão</i>		
Decidiu não utilizar a estatina prescrita	8	30,7 (18,6-46,1)
Esqueceu a dose	9	24,1 (12,3-41,9)
Ausência de acesso aos medicamentos ^f	15	23,5 (13,5-37,5)
Eventos adversos	4	10,6 (2,9-31,7)
Outros	5	11,2 (4,6-24,7)

^a Valor de n não ponderado

^b Classificação de acordo com o quinto nível da classificação da Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2016)

^c Medicamento fornecido pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica, sob responsabilidade dos serviços de atenção primária e também por meio do Programa Farmácia Popular.

^d Medicamento não fornecido pelo SUS

^e Pacientes reportaram a perda de pelo menos uma dose de estatina durante o período de 7 dias anteriores à entrevista

^f Estatinas não estavam disponíveis nas Farmácias do SUS

Baixa adesão, definida como a perda de pelo menos uma dose de estatina no período de sete dias anteriores à entrevista, foi descrita por 6,5% dos pacientes. As principais razões para a não adesão ao tratamento foram a decisão pessoal de não tomar a estatina prescrita (30,7%), seguida por esquecimento de doses (24,1%), falta de acesso ao medicamento em decorrência de não disponibilidade no SUS (23,5%) e ocorrência de eventos adversos (10,6%).

Os resultados do modelo de regressão múltiplo para os preditores do uso de estatinas estão apresentados na Tabela 10. O uso de estatinas foi significativamente associado com a faixa etária, sendo os idosos quase três vezes mais propensos a tomar estatina (OR 2,94, IC 95% 1,72-5,04). Pacientes com ensino superior tiveram aproximadamente o dobro da chance de tomar estatinas do que aqueles que eram analfabetos/ ensino fundamental incompleto (OR

2,24 IC95% 1,25-4,02). Residentes do Sul (OR 3,55 IC 95% 1,84-6,84), Nordeste (OR 2,76 IC95% 1,41-5,39) e Sudeste (OR 2,53 IC95% 1,26-5,08) apresentaram maior associação ao uso de estatinas do que os moradores das regiões Norte e Centro-Oeste. Pessoas com distúrbios metabólicos, caracterizados por dislipidemia e diabetes mellitus, tiveram uma chance 9,78 vezes maior de usar estatina e pacientes com doença cardíaca tiveram 1,57 vezes mais chances de uso. O uso de estatinas foi associado também com o número de medicamentos utilizados, sendo a maior associação de força verificada no grupo polifarmácia (OR 10,08 IC 95% 6,45-15,75). O consumo de álcool acima de uma vez por mês, e o não atendimento em serviços de emergência no período de um ano antes da entrevista, também foram associados ao uso de estatina (OR 1,41 [IC 95% 1,01-1,99%] e OR 1,87 [IC 95% 1,29-2,70%], respectivamente).

Tabela 10 - Preditores de uso de estatinas em usuários dos serviços de atenção primária em saúde no SUS, conforme modelo de regressão múltiplo

Variáveis	OR	IC 95% OR	P-valor
Faixa etária			<0,001
18 a 44 anos	-	-	
45 a 64 anos	2,821	(1,614; 4,931)	
65 anos ou mais	2,943	(1,718; 5,042)	
Escolaridade			0,234 ^a
Analfabeto/ Fundamental incompleto	-	-	
Fundamental completo	1,370	(0,974; 1,927)	
Ensino médio ^a	1,475	(1,022; 2,127)	
Ensino Superior ^a	2,237	(1,246; 4,015)	
Região			0,003
Norte	-	-	
Centro-Oeste	2,227	(1,073; 4,621)	
Nordeste	2,533	(1,263; 5,078)	
Sul	2,760	(1,414; 5,386)	
Sudeste	3,550	(1,843; 6,837)	
Distúrbios metabólicos^b			<0,001
Não	-	-	
Sim	9,778	(6,554; 14,587)	
Doenças do coração			<0,001
Não	-	-	
Sim	1,570	(1,112; 2,218)	
Número de medicamentos utilizados			<0,001
Um	-	-	
Dois a quatro	2,805	(1,844; 4,268)	
Cinco ou mais (polifarmácia)	10,077	(6,451; 15,739)	
Consumo de álcool			0,005
Não	-	-	
Sim	1,414	(1,010; 1,982)	
Atendimento em emergência			<0,001
Não	1,866	(1,291; 2,697)	
Sim	-	-	

valor-p Hosmer-Lemeshow = 0,7197

a valor-p= 0,038 para ensino médio e 0,007 para ensino superior

b Dislipidemia e Diabetes mellitus

5.2.2 Discussão

As DCV são as principais causas de morte na população brasileira e os medicamentos, incluindo as estatinas, são a base da prevenção e tratamento dessas doenças (BAENA *et al.*, 2013; CHOUDHRY, 2010; HPSCG, 2002; MANSUR *et al.*, 2016; PAHO, 2014). A prevalência do uso de estatinas no âmbito da atenção primária à saúde no SUS (9,3%), identificada neste estudo, foi menor do que a prevalência em países desenvolvidos, como Reino Unido (12,8%) e Estados Unidos (17,2 %), mas maior do que a observada em países em desenvolvimento (4,9%), tais como China e Colômbia (ADEDINSEWO *et al.*, 2016; FARZADFAR *et al.*, 2016; O'KEEFFE *et al.*, 2016; TOLONEN *et al.*, 2005; YUSUF *et al.*, 2011). Apesar do crescimento do uso de estatinas em todo o mundo, especialmente em países desenvolvidos, estudos apontam que o uso de estatinas na atenção primária é insuficiente, o que pode ser consequência de uma ampla gama de fatores, incluindo falta de acesso a serviços, indisponibilidade de medicamentos, restrições ao seu uso e variações na prevalência de hipercolesterolemia (FARZADFAR *et al.*, 2016; GARUOLIENE *et al.*, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015; TOLONEN *et al.*, 2005).

O perfil dos usuários de estatina na atenção primária do SUS, composto predominantemente de mulheres na faixa etária de 45 a 64 anos, não condiz com os critérios estabelecidos pelo protocolo clínico e diretriz terapêutica para a utilização de estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares em vigor, no âmbito do SUS. Um estudo longitudinal recente sobre a saúde de adultos no Brasil (coorte ELSA-Brasil) demonstrou que, de acordo com a diretriz nacional para a prevenção de DCV, apenas uma pequena fração dos usuários elegíveis para o tratamento com estatina estava realmente utilizando-a (BITTENCOURT *et al.*, 2016). O SUS nunca desenvolveu diretrizes claras para o uso de estatinas na prevenção primária. Desta forma, o perfil de usuários verificado neste estudo ressalta a existência de prescrições em desacordo com o protocolo clínico vigente. Importante destacar que a prevenção primária com estatinas ainda é controversa, tendo em vista o grande número de pacientes tratados necessários para prevenir um evento cardiovascular (FARZADFAR *et al.*, 2016; TAYLOR *et al.*, 2013).

As diretrizes atuais para prevenção e tratamento de DCV enfatizam a importância da adoção de medidas não farmacológicas, que compreendem terapia nutricional, atividade física e

cessação do tabagismo (BRASIL, 2013; FALUDI *et al.*, 2017; NICE, 2014; PAHO, 2014; SIGN, 2017; STONE *et al.*, 2013; WIRTZ; HOGERZEIL; GRAY, 2017). No presente estudo, entre os usuários de estatinas, 14,4% eram fumantes e apenas 30% reportaram a prática de atividade física nos três meses anteriores à entrevista, sem diferença estatística entre os grupos de usuários e não usuários de estatinas. A adoção de dieta com redução de gordura foi maior (77,4%), mas também representa um desafio para o adequado manejo e prevenção das DCV. Os resultados apontam a necessidade de fortalecimento das atividades de promoção da saúde e prevenção de doenças no âmbito da atenção primária, a fim de contribuir para a redução da morbimortalidade por DCV (CTT, 2015; FALUDI *et al.*, 2017; ROTH *et al.*, 2015; WHO, 2013).

A condição socioeconômica representa um risco adicional para o manejo das DCV (MALTA *et al.*, 2016; RABAR *et al.*, 2014; SIGN, 2017). Cerca de 50% das mortes por DCV, antes dos 65 anos de idade, estão relacionadas à pobreza, ao baixo nível de escolaridade e a inequidades sociais (MANSUR *et al.*, 2016). Dietas inadequadas, baixos índices de atividade física, consumo de álcool e tabagismo também são mais prevalentes nas classes sociais mais pobres (NÉDÓ, PAULIK, 2012; PAMPEL *et al.*, 2010). No presente estudo, o uso de estatinas associou-se aos maiores níveis de escolaridade e à região de residência, sendo a maior força de associação encontrada na região Sul. A prevalência de DCNT no Brasil, tais como hipertensão, diabetes e AVC, também é maior em pacientes com baixa escolaridade (analfabetos e ensino fundamental incompleto) e residentes nas regiões Sudeste e Sul, contribuindo para uma maior morbimortalidade por DCV (BAENA *et al.*, 2013; MALTA *et al.*, 2016; SCHMIDT *et al.*, 2011). Entretanto, nos últimos anos, a mortalidade por doenças isquêmicas do coração aumentou nas regiões Nordeste e Norte do Brasil e o impacto negativo das DCNT na qualidade de vida também é maior na população de menor nível educacional (BAENA *et al.*, 2013; GUIMARÃES *et al.*, 2015; MALTA *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2016). Consequentemente, os fatores associados ao uso de estatinas encontrados no presente estudo reforçam achados anteriores, indicando que inequidades na atenção à saúde persistem no Brasil e que pessoas com alto risco para DCV não estão adotando medidas importantes para redução de sua morbimortalidade (BRASIL, 2013; FALUDI *et al.*, 2017; RABAR *et al.*, 2014; WIRTZ; HOGERZEIL; GRAY, 2017).

O uso de estatinas também foi associado à idade, sendo a maior força de associação verificada na faixa etária de 65 anos ou mais. Embora os idosos enfrentem o maior risco e a maior carga

de mortalidade e morbidade por DCV, a necessidade de garantir o uso seguro de medicamentos representa um desafio importante para o manejo desta população (GURWITZ; GO; FORTMANN, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015). Além disso, como resultado das alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas decorrentes do processo de envelhecimento, os idosos têm um maior risco de desenvolver interações medicamentosas e eventos adversos, alguns dos quais podem levar à descontinuidade do tratamento (PEDRO-BOTET *et al.*, 2015). Adicionalmente, a alta intensidade de uso de estatinas não está associada a melhores desfechos em saúde na população acima de 75 anos de idade, não sendo recomendada pelas principais diretrizes clínicas para esta faixa etária. Considerando-se o alto nível de polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) encontrado neste estudo, o estabelecimento de decisões compartilhadas entre equipe de saúde, pacientes e cuidadores é crucial, equilibrando os benefícios e os riscos potenciais do uso de estatinas na população idosa (GURWITZ; GO; FORTMANN, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015).

A polifarmácia é cada vez mais comum na prática clínica, particularmente em pessoas com mais de 65 anos de idade (BUSHARDT *et al.*, 2008). No entanto, a polifarmácia tem sido associada a desfechos negativos à saúde, aumento da morbidade e mortalidade, redução da qualidade de vida, especialmente em idosos, e aumento dos custos dos cuidados, com impactos negativos para os pacientes e sistemas de saúde (CADOGAN *et al.*, 2016; PATTERSON *et al.*, 2014). A associação entre uso de estatinas e polifarmácia verificada neste estudo corrobora estudos anteriores e reforça a necessidade de monitoramento regular dos usuários de estatinas, a fim de se identificarem interações medicamentosas, eventos adversos e a necessidade de ajustes na farmacoterapia. É importante que em cada consulta e/ou dispensação os profissionais saúde realizem uma revisão da terapia medicamentosa instituída, personalizando o tratamento em pessoas com multimorbidade ou vulnerabilidade específica (CADOGAN *et al.*, 2016; GUTHRIE *et al.*, 2015; SECOLI *et al.*, 2011). A otimização do uso de estatinas inclui a identificação de medicamentos não essenciais associados ao tratamento com estatinas e sua potencial desprescrição, importante para reduzir interações medicamentos evitáveis e garantir o uso seguro dos medicamentos.

O uso de estatinas também foi associado à presença de doenças metabólicas e do coração. Este achado não é surpreendente, pois o próprio diabetes é um fator de risco independente para DCV, especialmente em mulheres, e está associado a um maior risco de infarto agudo do miocárdio (HPSCG, 2002; PAVANELLO *et al.*, 2015; SATTAR *et al.*, 2013). Dados recentes

indicam que o diabetes mellitus, em média, dobra o risco da ocorrência de DCV (ROTH *et al.*, 2015; SATTAR *et al.*, 2013). Embora existam preocupações sobre o efeito diabetogênico da terapia com estatinas, elas reduzem significativamente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica e a mortalidade em pacientes com diabetes (HPSCG, 2002; MORTENSEN; KULENOVIC; FALK, 2016; PILOTTO *et al.*, 2016).

A estatina mais utilizada em pacientes atendidos pela atenção primária do SUS foi a sinvastatina, seguida pela atorvastatina e rosuvastatina. A utilização dominante da sinvastatina foi encontrada em outros estudos, relacionada à disponibilidade de genéricos no mercado, com redução do custo de tratamento (BENNIE *et al.*, 2012; GODMAN *et al.*, 2010; 2016; JACKEVICIUS *et al.*, 2016; SAKSHAUNG *et al.*, 2007). No Brasil, o uso maior de sinvastatina era esperado, uma vez que ela é a única estatina incluída no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, portanto, disponibilizada no âmbito da atenção primária. O baixo uso das outras estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina e pravastatina), padronizadas pelo Componente Especializado, pode estar relacionado com o processo burocrático estabelecido pelas portarias ministeriais que regulamentam o acesso aos medicamentos deste Componente e que incluem uma pré-avaliação como requisito para o fornecimento dos medicamentos (BRASIL, 2013b). Esse achado é similar a outros estudos, nos quais restrições de prescrição afetaram significativamente o uso de estatinas (GAROULIENE *et al.*, 2016; GODMAN *et al.*, 2011; 2014; SAKSHAUNG *et al.*, 2007).

Similarmente, o uso limitado de rosuvastatina comparado com as outras estatinas era esperado, uma vez que a rosuvastatina não é fornecida pelo SUS e, portanto, os pacientes geralmente precisam arcar integralmente com os custos do tratamento. A prescrição de rosuvastatina, além de estar em desacordo com o protocolo vigente no âmbito do SUS, onera os orçamentos familiares, uma vez que a maioria dos usuários de rosuvastatina autorreferiram não possuir plano privado de saúde. Além disso, as evidências atualmente disponíveis indicam que a atorvastatina tem várias vantagens sobre a rosuvastatina, sendo o medicamento preferencial em diversas diretrizes de manejo das dislipidemias e prevenção de eventos cardiovasculares (DINICOLANTONIO *et al.*, 2013; NICE, 2014; SIGN, 2017). No entanto, outros estudos com foco na implementação de diretrizes nacionais para a prevenção de DCV são necessários para entender melhor esses resultados.

Para as famílias de baixa renda no Brasil, a oferta pública é a única via de acesso aos medicamentos e apenas 24,5% da população brasileira atualmente possui plano de saúde privado (BARRETO *et al.*, 2015; HELFER *et al.*, 2012; VIACAVA *et al.*, 2016). A falta de acesso gratuito às estatinas pode comprometer os orçamentos familiares e a persistência ao tratamento. Associadas à garantia da disponibilidade, o aumento da adesão e da persistência ao tratamento medicamento constituem importantes desafios na prevenção de complicações e mortes por DCV (BATES *et al.*, 2009; CRAMER *et al.*, 2008; RABAR *et al.*, 2014; ROTH *et al.*, 2015; SINNOTT *et al.*, 2013). Atualmente, apenas uma estatina está incluída no elenco do Programa Farmácia Popular, com copagamento de 10% para o usuário. A atualização deste Programa, incluindo as estatinas na estratégia Saúde não tem preço, que fornece gratuitamente medicamentos para hipertensão, diabetes e asma, pode contribuir para o aumento da adesão ao tratamento e fortalecer a política de prevenção e controle das DCV no Brasil.

A adesão à terapia com estatinas neste estudo foi superior à média reportada por outros autores e pode estar superestimada (DESHPANDE *et al.*, 2017; OFORI-ASENSO *et al.*, 2017; SILVENNOINEN *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2013). Diferenças entre os métodos adotados pelos estudos para avaliar a adesão dificultam a comparabilidade. Vários estudos mostraram que o autorrelato, quando comparado a outros métodos, têm baixa sensibilidade para detectar baixa adesão (LEHMANN *et al.*, 2014; SCHEDLBAUER *et al.*, 2010; VRIJENS, 2016). Em geral, os pacientes querem dar a impressão de que utilizam seus medicamentos de acordo com as expectativas do profissional de saúde e tentam negar a ingestão incompleta de medicamentos (ELSEVIERS, VRIJENS, 2016). Entretanto, análises de adesão utilizando autorrelato são consideradas uma abordagem prática, sendo capazes de distinguir entre a não-adesão intencional e não intencional (ELSEVIERS, VRIJENS, 2016; GARFIELD *et al.*, 2011; LEHMANN *et al.*, 2014).

Apesar da alta adesão autorreferida, vários fatores relacionados com baixa adesão ao tratamento foram identificados em usuários de estatinas no presente estudo, incluindo idade, baixa renda, polifarmácia, comorbidades e uso de álcool (MANINGAT *et al.*, 2012; OFORI-ASENSO *et al.*, 2018; VODONOS *et al.*, 2015). Considerando que a baixa adesão ao tratamento é reconhecida como uma questão de grande preocupação de saúde pública mundial, a adesão e a persistência no uso de estatinas no Brasil precisam ser melhor compreendidas, especialmente em pacientes tratados por meio do Componente Especializado

(ELSEVIERS, VRIJENS, 2016; HELFER *et al.*, 2012; PAHO, 2014; VODONOS *et al.*, 2015).

A falta de acesso gratuito, por meio das farmácias públicas, o esquecimento de doses e a ocorrência de reações adversas foram responsáveis por mais da metade dos motivos de não adesão, referidos pelos usuários de estatinas. Estes resultados corroboram outros estudos, nos quais a não adesão não intencional foi dominante (ADEDINSEWO *et al.*, 2016; ROTH *et al.*, 2015; SILVENNOINEN *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2013). A falta de acesso pode estar relacionada à baixa disponibilidade de medicamentos essenciais na atenção primária à saúde no Brasil. O relato de acesso gratuito às estatinas neste estudo (68,0%) reforça os achados sobre a disponibilidade de medicamentos essenciais nos serviços de atenção primária à saúde do SUS, indicando que a garantia do acesso a medicamentos essenciais ainda é um desafio para o sistema de saúde brasileiro (MENDES *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2017). Segundo a OMS, uma disponibilidade de 80% das tecnologias básicas e de medicamentos essenciais a preços acessíveis, incluindo genéricos, é necessária para tratar as principais DCNT, tanto no setor público como no setor privado, sendo uma meta mundial para a prevenção e o controle dessas doenças (WHO, 2013). Conseqüentemente, para atingir as metas da OMS, é necessário entender melhor a falta de acesso às estatinas no Brasil e os desafios para o fornecimento gratuito destes medicamentos.

Com base na revisão de literatura, este é o primeiro estudo de base populacional no Brasil a avaliar o perfil do uso de estatinas nos serviços de atenção primária à saúde do SUS (GUIMARÃES *et al.*, 2015; MANUSUR *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2011). Os dados dos inquéritos de saúde constituem uma abordagem adequada para estimar as necessidades de saúde e a prevalência de problemas específicos, como o acesso a serviços de saúde e aos medicamentos essenciais (MALTA; SZWARCOWALD, 2017; VIACANA; BELLIDO, 2016). Por outro lado, o estudo apresenta limitações inerentes ao seu caráter transversal e não foi possível estabelecer a temporalidade dos fatores associados e a relação de causalidade. Além disso, os resultados foram baseados em dados de autorrelato e, portanto, podem estar sujeitos a viés de memória. Evidências na literatura indicam que o autorrelato dos pacientes pode superestimar a adesão ao tratamento, quando comparado a outros métodos (SCHEDLBAUER *et al.*, 2010; VRIJENS, 2016). Além disso, não foi possível avaliar a não adesão primária, porque as questões sobre a adesão foram respondidas apenas por usuários de medicamentos. Apesar dessas limitações, trata-se de um estudo com

amostra representativa do país, possibilitando estabelecer o perfil dos usuários de estatinas na atenção primária do SUS e a identificação dos fatores associados ao seu uso. Inquéritos nacionais são essenciais para estabelecer o perfil de saúde da população, a distribuição dos fatores de risco e suas tendências, bem como as desigualdades no acesso aos serviços de saúde (MALTA; SZWARCOWALD, 2017).

A caracterização dos usuários de estatinas no âmbito da atenção primária do SUS e dos fatores associados ao seu uso foram publicados por meio do artigo "*Statin use in Brazil: Findings and Implications*", na revista *Current Medical Research Opinion*, em março de 2018 (APÊNDICE 2).

5.3 Caracterização do perfil dos usuários de estatinas atendidos pelo NHS Escócia e análise da utilização das estatinas, conforme intensidade de uso

5.3.1 Resultados

Um total de 73.716 pessoas iniciaram o uso de estatinas na Escócia, entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2015. A maioria dos pacientes utilizavam estatina em intensidade moderada (88,3%), seguidos de alta intensidade (9,7%) e baixa intensidade (1,9%). A idade média dos usuários foi de 61,37 ($\pm 12,62$), sendo 39,6% idosos acima de 65 anos de idade; 52,3% eram do sexo masculino e 40,4% pertenciam ao primeiro quintil da SIMD, correspondendo à menor classe socioeconômica. O índice médio de comorbidades de Charlson foi de $1,39 \pm 2,01$ e 33.297 pacientes (45,2%) tiveram internações hospitalares no período de dois anos anteriores à entrada na coorte, com média de $10,43 \pm 26,40$ dias de internação (Tabela 11).

A sinvastatina foi a principal estatina prescrita na Escócia (85,6%), correspondendo a 95,0% do uso de intensidade moderada. A maioria dos pacientes que iniciaram tratamento de alta intensidade recebeu atorvastatina 20mg (43,1%) ou 40mg (32,3%). Observou-se um crescimento da prescrição de atorvastatina a partir de 2012, acompanhado de queda na prescrição de sinvastatina, fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina (Gráfico 1).

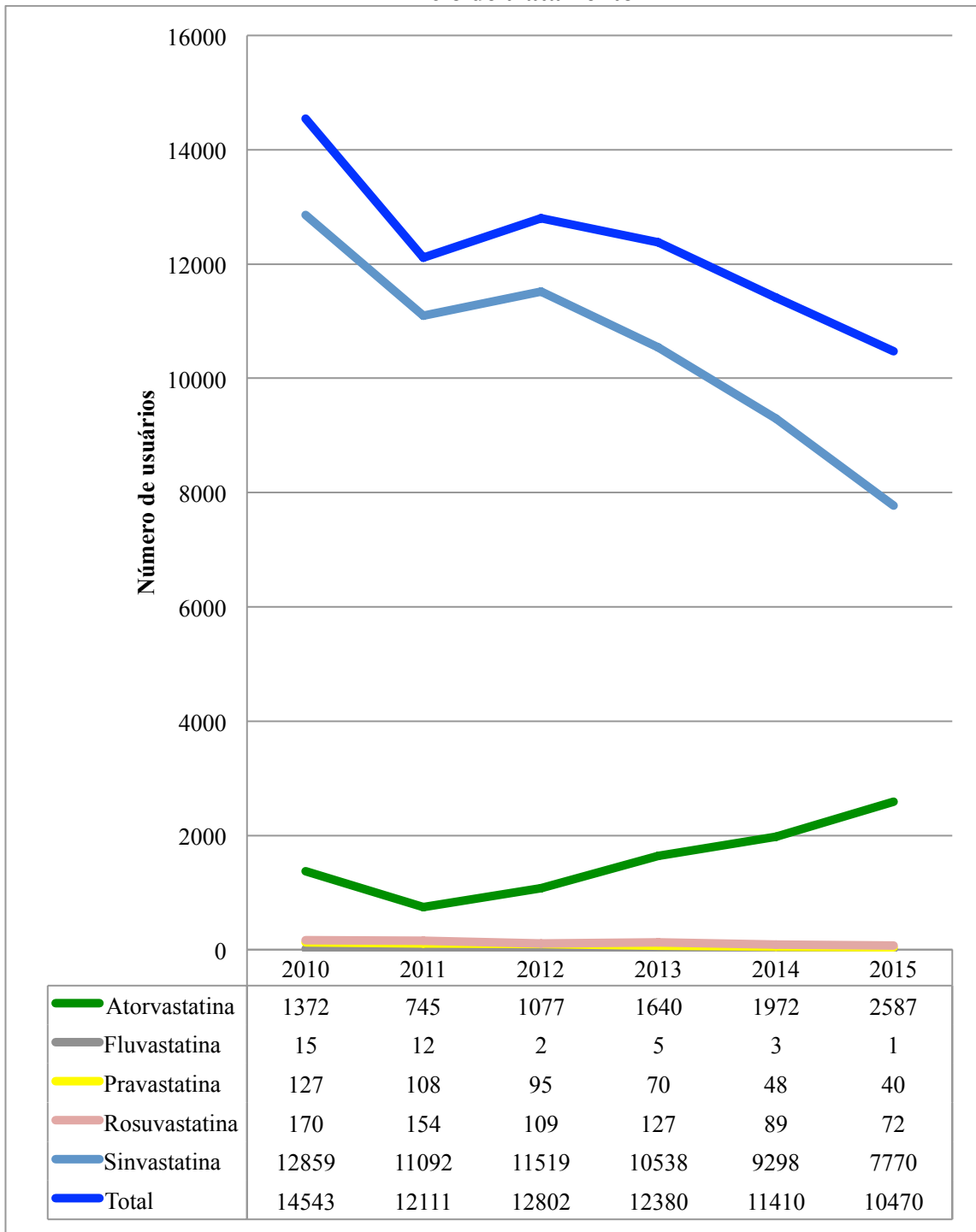
Tabela 11 - Caracterização dos usuários de estatinas atendidos pelo NHS Escócia, conforme a intensidade de uso de estatinas, período de 2010 a 2015

VARIÁVEIS	INTENSIDADE			TOTAL n=73.716	valor-p
	n (%)				
	Alta 7.159 (9,7)	Moderada 65.130 (88,4)	Baixa 1.427 (1,9)		
Faixa etária (anos), n (%)					< 0,001
18-24	20 (0,3)	91 (0,1)	6 (0,4)	117 (0,2)	
25-34	139 (1,9)	740 (1,1)	28 (2,0)	907 (1,2)	
35-44	553 (7,7)	4704 (7,2)	75 (5,3)	5.332 (7,2)	
45-54	1591 (22,2)	14687 (22,6)	226 (15,8)	16.504 (22,4)	
55-64	2116 (29,6)	19184 (29,5)	388 (27,2)	21.688 (29,4)	
≥ 65	2740 (38,3)	25724 (39,5)	704 (49,3)	29.168 (39,6)	
Gênero, n (%)					< 0,001
Masculino	4.125 (57,6)	33.773 (51,9)	636 (44,6)	38.534 (52,3)	
Feminino	3.034 (42,4)	31.357 (48,1)	791 (55,4)	35.182 (47,7)	
Escore de deprivação (quartil)¹, n (%)					< 0,001
1 (Maior)	2.786 (39,5)	26.156 (40,7)	424 (30,2)	29.362 (40,4)	
2	1.228 (17,4)	11.660 (18,1)	234 (16,7)	13.122 (18,0)	
3	971 (13,8)	8.423 (13,1)	200 (14,2)	9.594 (13,2)	
4	890 (12,6)	7.647 (11,9)	238 (17,0)	8.775 (12,1)	
5 (Menor)	1.176 (16,7)	10.392 (16,2)	308 (21,9)	11.876 (16,3)	
Primeira estatina prescrita, n (%)					< 0,001
Atorvastatina	7.023 (98,1)	2.370 (3,6)	-	9.393 (12,7)	
Fluvastatina	-	5 (0,1)	33 (2,3)	38 (0,1)	
Pravastatina	-	233 (0,4)	255 (17,9)	488 (0,7)	
Rosuvastatina	74 (1,0)	647 (1,0)	-	721 (1,0)	
Sinvastatina	62 (0,9)	61.875 (95,0)	1.139 (79,8)	63.076 (85,6)	
Ano de entrada na coorte, n (%)					< 0,001
2010	1.132 (15,8)	13.079 (20,1)	332 (23,3)	14.543 (19,7)	
2011	497 (6,9)	11.347 (17,4)	267 (18,7)	12.111 (16,4)	
2012	725 (10,1)	11.824 (18,2)	252 (17,7)	12.801 (17,4)	
2013	1.204 (16,8)	10.949 (16,8)	227 (15,9)	12.380 (16,8)	
2014	1.491 (20,8)	9.704 (14,9)	215 (15,1)	11.410 (15,5)	
2015	2.110 (29,5)	8.226 (12,6)	134 (9,4)	10.471 (14,2)	
Índice de comorbidade de Charlson, média (±DP)	1,48 (±2,00)	1,37 (±2,07)	1,75 (±2,56)	1,39 (±2,01)	< 0,001
Índice de fragilidade geral², média (±DP)	9,61 (±21,39)	10,52 (±26,99)	10,68 (±24,46)	10,43 (±26,40)	0,1552

¹ Para a variável escore de deprivação, 1,3 % (987) dados não estavam disponíveis - intensidade alta (n=7.051); moderada (n=64.278) e baixa intensidade (n= 1.404).

² Dias de hospitalização no período de dois anos anteriores à entrada na coorte.

Gráfico 1 - Novos usuários de estatina na Escócia, conforme estatina prescrita e ano de início de tratamento



Durante o período de estudo, 62,9% dos pacientes descontinuaram o tratamento com estatinas e o tempo médio até a primeira descontinuidade foi de 520 dias (IC 95% 508-532) (Figura 7). No entanto, 33.543 pacientes reiniciaram o uso de estatina, dos quais 24.210 (72,2%) mantiveram a intensidade de uso, 7.773 (23,1%) aumentaram a intensidade e 1.560 (4,7%) reduziram a intensidade de uso da estatina. A descontinuidade do tratamento reduziu-se com o

aumento da idade - 88% dos pacientes entre 18 e 24 anos descontinuaram o uso de estatina, enquanto 57,1% dos idosos (≥ 65 anos) descontinuaram o tratamento no mesmo período. De maneira similar, a descontinuidade foi maior em usuários de estatinas de baixa intensidade. (Figura 8). O medicamento com menor percentual de descontinuidade foi a atorvastatina, seguida por pravastatina e sinvastatina.

Figura 7 - Descontinuidade do tratamento com estatinas, conforme intensidade de uso

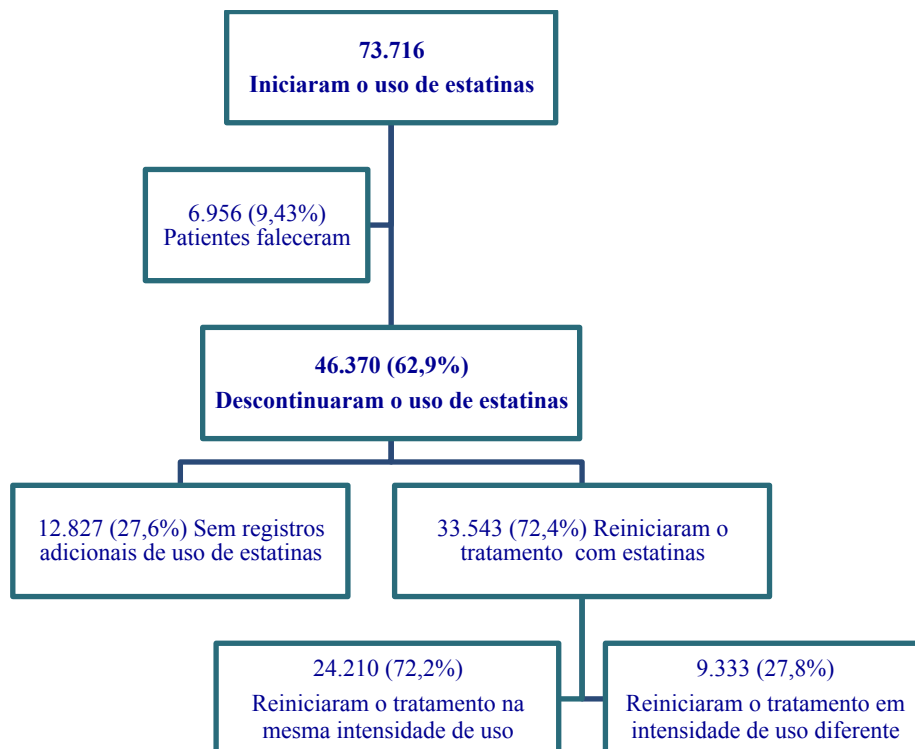
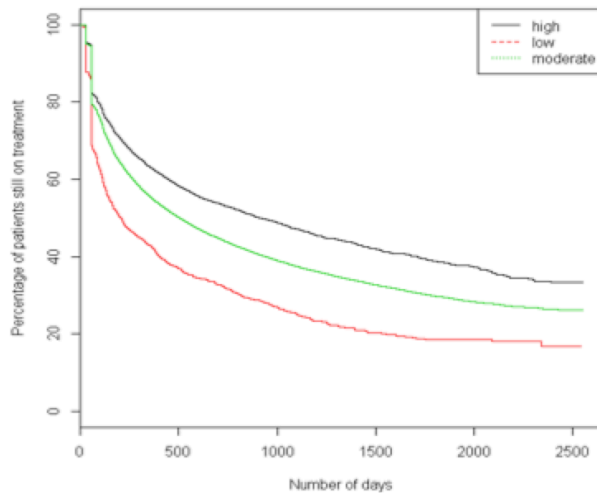
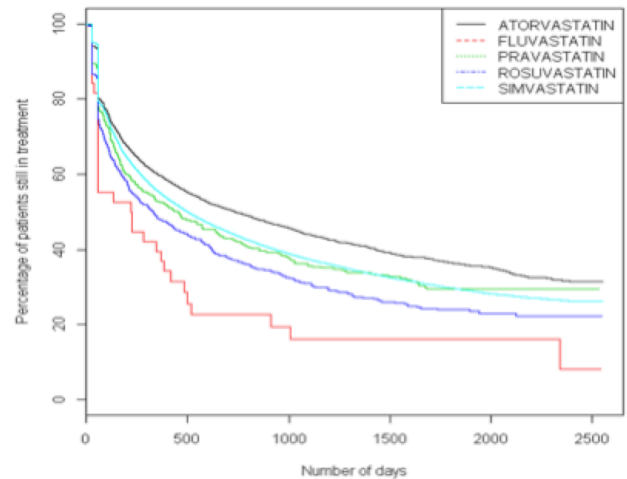


Figura 8 - Tempo até a primeira descontinuidade do tratamento com estatinas, considerando o método de intervalo entre as reposições (*refill-gap*), com intervalo aceitável de 60 dias

(A) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, conforme intensidade de uso



(B) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento, conforme estatina em uso

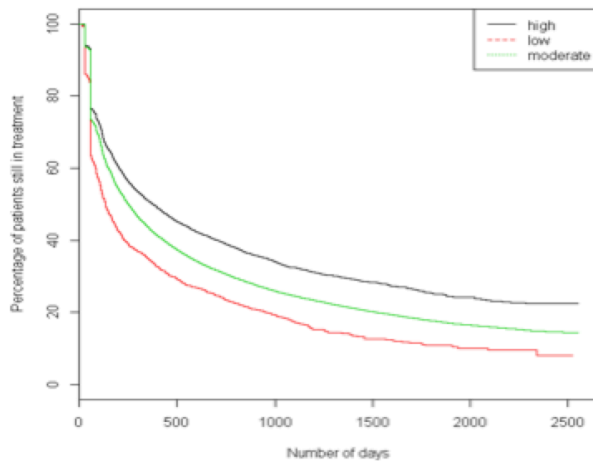


Análise de sensibilidade para a descontinuidade do tratamento com estatinas foi realizada, considerando-se, como intervalo aceitável entre as reposições, períodos de 30, 90, 120 e 180 dias (Figura 9). O tempo até a primeira descontinuidade variou de 255 dias (IC95% 250-260), considerando-se um intervalo aceitável de 30 dias, a 1.043 dias (IC 95% 1.363-1439), com um intervalo aceitável de 180 dias.

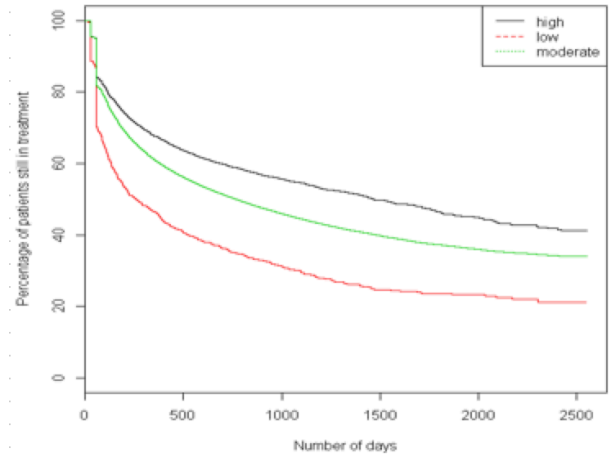
Taxas de descontinuidade diferiram significativamente entre os níveis de intensidade (50,9% em alta intensidade vs. 75,5% em baixa intensidade). A persistência após um ano de uso de estatinas foi maior no grupo utilizando estatinas em alta intensidade de dose (74,7% em alta intensidade vs. 53,1% em baixa intensidade).

Figura 9 - Análise de sensibilidade para o tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, considerando-se o método de intervalo entre as reposições (*refill-gap*), intervalos aceitáveis de 30, 90, 120 e 180 dias

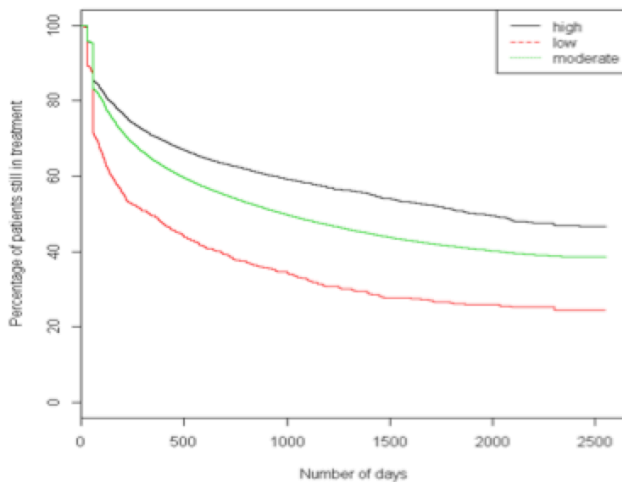
(A) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, intervalo aceitável de 30 dias



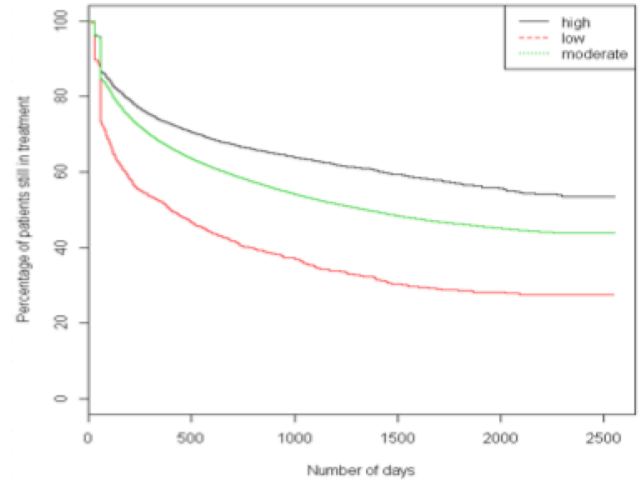
(B) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, intervalo aceitável de 90 dias



(C) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, intervalo aceitável de 120 dias



(D) Tempo até a primeira descontinuidade de tratamento com estatinas, intervalo aceitável de 180 dias



Para a análise de adesão, foram incluídos apenas os pacientes que possuíam ao menos dois registros de dispensação no PIS, totalizando 66.248 pacientes (89,9% dos usuários de estatina que entraram na coorte). A adesão ($PDC \geq 80\%$) foi maior entre os usuários de estatina de alta intensidade (63,7%), em comparação com 51,6% nos usuários em intensidade moderada e 40,5% nos de baixa intensidade de uso (Tabela 12).

Tabela 12 - Adesão e persistência ao uso de estatina, em pacientes do NHS Escócia, 2010-2016

Variáveis	Intensidade de uso da estatina			Total 66.248	valor-p
	Alta n=6.431	Moderada n=58.717	Baixa n=1.100		
Adesão					
(PDC > 80%)	63,7%	51,6%	40,5%	52,6%	<0,001
Sexo					
Masculino	65,2%	51,8%	44,9%	53,1%	<0,001
Feminino	61,6%	51,3%	36,8%	51,9%	<0,001
Faixa etária					
18-24	28,6%	21,9%	33,3%	23,8%	0,738
25-34	43,0%	28,5%	9,1%	30,2%	0,001
35-44	54,2%	39,2%	27,3%	40,7%	<0,001
45-54	63,5%	44,7%	35,8%	46,5%	<0,001
55-64	64,5%	51,9%	40,0%	52,9%	<0,001
65 +	66,3%	58,0%	44,9%	58,5%	<0,001
Persistência¹	74,7%	69,8%	53,1%	69,9%	<0,001

1- Intervalo aceitável de 60 dias entre as reposições

A adesão ao tratamento com estatinas variou conforme idade, sendo maior nos idosos (65 anos ou mais), para todas as intensidades de uso. Apenas para a faixa de 18 a 24 anos não se verificou diferença estatística na adesão conforme intensidade de uso da estatina. Para todas as demais, a adesão foi maior no grupo em alta intensidade de uso.

5.3.2 Discussão

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade na Escócia e, portanto, a prevenção e o tratamento destas doenças é uma prioridade do sistema nacional de saúde (NHS Escócia). O uso de estatinas, associado a mudanças de hábitos de vida, são a base da prevenção às DCV (SHDS, 2017; SIGN, 2017). Recente revisão sistemática da literatura sobre estudos de adesão e persistência ao uso de estatinas verificou que apenas 62% dos estudos incluídos foram realizados em um cenário do mundo real. Os demais foram estudos de intervenção clínica, os quais provavelmente não refletem adequadamente a adesão na prática clínica, uma vez que os pacientes recebem apoio e monitoramento adicionais para maximizar a adesão. Além disto, apenas dois estudos relataram informações sobre o tipo específico de estatina e / ou regime de intensidade do seu uso (DESHPANDE *et al.*, 2017).

O presente estudo verificou uma maior prevalência de uso de estatinas no sexo masculino (52,3%), na faixa etária acima de 55 anos, semelhante à verificada por Helali; McLay; Mohamed (2013), para o período de 2005 a 2009 (52%), na Escócia. O perfil dos usuários está em consonância com os critérios de utilização de estatinas definidos pelo protocolo de prevenção de eventos cardiovasculares da Escócia, sendo a incidência de eventos cardiovasculares geralmente maior em homens jovens do que em mulheres. Um dos fatores que explicam este perfil é o aumento constante do nível de colesterol total nos homens após o início da puberdade até a idade de 50 anos, sendo associado ao desenvolvimento prematuro da aterosclerose e, por fim, à DCV (HELALI; MCLAY; MOHAMED, 2013).

O uso de estatinas aumentou com a idade, sendo maior na faixa etária acima de 65 anos. A necessidade de garantir o uso seguro de medicamentos representa um desafio importante para o manejo da população idosa (GURWITZ; GO; FORTMANN, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015). Evidências tem demonstrado que a adesão às estatinas em idosos reduz-se com a idade, sendo pior a partir dos 75 anos. Dentre as razões para esta baixa adesão estão a polifarmácia e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas resultantes do processo de envelhecimento, que alteram o metabolismo dos fármacos e aumentam a incidência de reações adversas e de interações medicamentosas.

Na alta intensidade de uso, a maior prevalência de utilização de estatina foi verificada na população acima de 65 anos de idade. Entretanto, a alta intensidade de estatina não está

associada a incrementos nos desfechos em saúde na população acima de 75 anos (O'BRIEN *et al.*, 2015; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015). Por esta razão, algumas diretrizes recomendam a não utilização de estatinas de alta intensidade nesta faixa etária (O'BRIEN *et al.*, 2015; OFORI-ASENSO *et al.*, 2017; STONE *et al.*, 2013). Estudos complementares são necessários para avaliar o uso de estatinas especificamente na população acima de 75 anos, na Escócia.

O perfil de uso de estatinas, com maior prevalência de alta intensidade de uso na população idosa, reforça a necessidade de um adequado acompanhamento destes usuários pelo NHS da Escócia, a fim de identificar a possibilidade de desprescrição ou redução na intensidade de uso das estatinas em idosos acima de 75 anos. O estabelecimento de decisões compartilhadas entre equipe de saúde, pacientes e cuidadores é essencial, visando um adequado equilíbrio entre os benefícios e os riscos potenciais do uso de estatinas na população idosa (GURWITZ; GO; FORTMANN, 2016; PEDRO-BOTET *et al.*, 2015).

Com relação à característica socioeconômica, a maior parte dos usuários de estatinas pertenciam aos quintis 1 e 2 da *Scottish Index of Multiple Deprivation* (SMID), correspondendo às parcelas mais carentes da população. Este perfil pode ser resultado da aplicação do escore ASSIGN, usado na Escócia desde 2007, para identificar indivíduos com maior risco de DCV. O ASSIGN, baseado e ampliado a partir do escore de risco de Framingham, foi adaptado à população escocesa e inclui a condição socioeconômica como modificador adicional de risco cardiovascular (SIGN, 2017). Sabe-se que a condição socioeconômica representa um risco adicional para o manejo das DCV, sendo que aproximadamente 50% das mortes por DCV, antes dos 65 anos de idade, estão relacionadas à pobreza, ao baixo nível de escolaridade e a inequidades sociais (MALTA *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2016; RABAR *et al.*, 2014; SIGN, 2017). Dietas inadequadas, baixos índices de atividade física, consumo de álcool e tabagismo também são mais prevalentes nas classes sociais mais pobres (NÉDÓ, PAULIK, 2012; PAMPEL *et al.*, 2010).

A sinvastatina foi a estatina mais utilizada na Escócia (85,6%), com o predomínio da intensidade moderada de uso. Até o ano de 2012, a sinvastatina era a estatina preferencialmente prescrita na atenção primária na Escócia, em decorrência da melhor relação custo-efetividade quando comparada às alternativas existentes (GODMAN *et al.*, 2017; HELALI; MCLAY; MOHAMED, 2013). Entretanto, observou-se uma queda nas prescrições de sinvastatina a partir de 2014, acompanhado de um aumento progressivo do uso de

atorvastatina. Esta alteração está em consonância com as diretrizes do NICE (2014), com a indicação de alta intensidade de uso da estatina para prevenção primária e secundária, sendo a atorvastatina o medicamento recomendado como de primeira escolha. Desde a disponibilidade da versão genérica da atorvastatina, em 2012, sua prescrição aumentou sensivelmente no Reino Unido. Além do incentivo à sua prescrição como primeira linha, particularmente na alta intensidade, iniciativas foram implementadas para estimular a substituição do uso de rosuvastatina pela atorvastatina (GODMAN *et al.*, 2017).

As prescrições de rosuvastatina reduziram-se ao longo dos últimos anos, na Escócia. No período de 2005 a 2009, a rosuvastatina correspondia a 4,0% das prescrições de estatina na atenção primária (HELALI; MCLAY; MOHAMED, 2013). Para o período de 2010 a 2015, observou-se uma significativa redução, atingindo uma prevalência de uso de 0,7% em 2015. Além do alto custo de tratamento da rosuvastatina, quando comparado ao da atorvastatina, as evidências científicas indicam que a atorvastatina tem várias vantagens sobre a rosuvastatina, sendo o medicamento preferencial para o manejo das dislipidemias e prevenção de eventos cardiovasculares (DINICOLANTONIO *et al.*, 2013; NICE, 2014; SIGN, 2017). Entretanto, pravastatina ou rosuvastatina permanecem como alternativas para pacientes em uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 (SIGN, 2017).

A maioria dos pacientes que iniciaram tratamento de alta intensidade receberam atorvastatina 20mg/dia (43,1%) ou 40mg/dia (32,3%). Este resultado era esperado pois, em decorrência de reações adversas graves relacionadas ao uso de sinvastatina 80 mg por dia, tais como miopatia e rabdomiólise, a utilização de sinvastatina em alta intensidade está contra-indicada (SIGN, 2017). A tendência de crescimento do uso de atorvastatina deve se manter para os próximos anos, uma vez que a diretriz escocesa para prevenção de DCV, atualizada em julho de 2017, recomenda o uso preferencial desta estatina, tanto para adultos em alto risco cardiovascular, mas sem DCV estabelecida (atorvastatina 20 mg/dia), como para os pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (atorvastatina 80 mg/dia) (SIGN, 2017).

Em consonância com estudos publicados anteriormente, observou-se alta taxa de descontinuidade no uso de estatinas (62,9%). Esta taxa foi superior aos 53,1% observados em coorte de usuários de estatinas norteamericanos no período de 2000 a 2008 (ZHANG *et al.*, 2014). Não foi possível, a partir dos dados disponíveis, avaliar os motivos para a descontinuidade do tratamento na Escócia. Conforme Zhang *et al* (2014), a descontinuidade

do tratamento é mais comum em pacientes que relataram a ocorrência de eventos adversos durante o uso de estatinas. Estudos observacionais tem verificado uma taxa de 20% de reações adversas relacionadas às estatinas, com predomínio de sintomas musculoesqueléticos. A rabdomiólise é a forma mais rara e mais grave de miopatia, com liberação de mioglobina na circulação e risco de insuficiência renal. Há evidências de aumentos assintomáticos nas concentrações de transaminases hepáticas com todas de estatinas, mas estes não estão claramente associados a um risco aumentado de doença hepática. Para a maioria das pessoas, as estatinas são seguras e bem toleradas, havendo remissão das principais reações adversas com a suspensão do tratamento (ARMITAGE, 2007; FERNANDEZ, G. *et al*, 2011; ZHANG *et al.*, 2014). Dentre os fatores relacionados ao aumento da descontinuidade do tratamento com estatinas destacam-se baixa renda, tabagismo, polifarmácia, presença de comorbidades como câncer, demência e doenças respiratórias e uso para prevenção primária (OFORI-ASENSO *et al.*, 2018).

Observou-se uma relação dose-resposta entre faixa etária e descontinuidade do uso de estatinas, ou seja, a descontinuidade do tratamento reduziu-se com o aumento da idade (de 88% dos pacientes entre 18 e 24 anos para 57,1% nos idosos ≥ 65 anos). De maneira similar, taxas de descontinuidade diferiram significativamente entre os níveis de intensidade, sendo menores na alta intensidade de uso. De acordo com revisão sistemática realizada por Deshpande *et al.* (2017), há limitadas evidências sobre a correlação entre uso de estatina de alta intensidade e aumento da descontinuidade de tratamento, quando comparada aos regimes de menor intensidade. A indicação de uso (prevenção primária ou secundária) pode explicar parcialmente estes achados. Normalmente, pacientes em prevenção secundária possuem maior percepção de risco cardiovascular, resultando em menores taxas de descontinuidade.

A maior adesão verificada no grupo em uso de alta intensidade de estatinas corrobora os achados de Bellows *et al.*(2016), sugerindo que houve uma melhoria da adesão às estatinas, quando comparada às médias históricas de adesão ao tratamento, a partir da publicação de diretrizes recomendando o seu uso em alta intensidade. Adicionalmente, estudos apontam que a adesão à terapia com estatinas de baixa intensidade é menor que a verificada nas demais intensidades (DESHPANDE *et al.*, 2017; VIRANI *et al.*, 2013). Dentre os fatores que podem explicar a correlação em baixa intensidade e pior adesão estão a característica da população, geralmente composta por indivíduos mais jovens e com baixa percepção de risco; e a possível

redução da intensidade de tratamento em pacientes não aderentes, como uma estratégia de garantia da manutenção do uso de estatinas (CRAMER *et al.*, 2008; LATRY *et al.*, 2011; VIRANI *et al.*, 2013).

Há evidências robustas de que a adesão ao tratamento com estatinas a longo prazo é necessária para a redução da morbi-mortalidade cardiovascular (CHOWSHURY *et al.*, 2013; CRAMER *et al.*, 2008; LATRY *et al.*, 2011; OFORI-ASENSO *et al.*, 2017). A adesão média ao tratamento com estatinas, verificada neste estudo (52,6%), foi similar aos 51,0% verificados por Cramer *et al.* (2008) em revisão de literatura e aos 54,0% (IC 95% 41-67) verificados em revisão sistemática conduzida por Chowshury *et al.* (2013). Entretanto, a adesão foi menor que os 68,5% observados em uma coorte norte-americana (VIRANI *et al.*, 2014), reforçando achados anteriores que destacam que a garantia de adesão ao tratamento com estatinas é um desafio para os sistemas de saúde (CRAMER *et al.*, 2008; LATRY *et al.*, 2011; VODONOS *et al.*, 2015).

A adesão média ao tratamento com estatinas nas pessoas com idade ≥ 65 anos (58,5%) foi semelhante à média verificada em uma revisão sistemática de 82 estudos publicados entre 2002 e 2016 (59,7%) (OFORI-ASENSO *et al.*, 2017). O maior risco da ocorrência de reações adversas na população em alta intensidade de uso das estatinas pode afetar negativamente a adesão ao tratamento, principalmente na população acima de 75 anos de idade. Entretanto, apesar de alguns estudos indicarem uma associação entre alta intensidade de terapia e baixa adesão, a diferença entre os grupos é modesta e, em modelos ajustados, não resultou em piores desfechos clínicos (DESHPANDE *et al.*, 2017; VIRANI *et al.*, 2013; VODONOS *et al.*, 2015).

Análises de risco absoluto e relativo indicam que cerca de 9% dos eventos cardiovasculares na Europa podem ser atribuídos exclusivamente à baixa adesão ao tratamento medicamentoso (CHOWSHURY *et al.*, 2013; MLADOVSKY P. *et al.*, 2009). Os fatores associados à baixa adesão ao tratamento com medicamentos cardiovasculares são baixa renda, baixo conhecimento sobre saúde, comorbidades e polifarmácia (CHOWSHURY *et al.*, 2013). A baixa adesão a terapias de longa duração pode também estar relacionada a parâmetros envolvendo prescritores, pacientes ou ambos: ausência de relações de confiança entre pacientes e profissionais de saúde; explicação insuficiente sobre o valor do tratamento e os

impactos da não adesão para o paciente; subestimação da doença e dos riscos pelo paciente; e eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (LATRY *et al.*, 2011). Decisões compartilhadas sobre a instituição da terapia, com a discussão dos potenciais riscos e benefícios do tratamento com estatinas são importantes para melhorar as taxas de adesão e qualificar o uso dos medicamentos.

A persistência após um ano de uso de estatinas (69,9%) foi maior que a observada por Cramer *et al.* (2008), de 65,6%. Já a persistência de uso de estatinas em idosos (72,4%) foi inferior à observada por Deshpande *et al.* (2017), de 76,7%. Entretanto, esta revisão sistemática identificou grande variabilidade entre os estudos com relação ao tempo de intervalo estabelecido para análise da persistência (de 30 a 365 dias), dificultando a comparabilidade dos resultados (OFORI-ASENSO *et al.*, 2017). Os resultados do presente estudo reforçam achados anteriores, indicando que a persistência ao tratamento com estatinas permanece um desafio para a prevenção das doenças cardiovasculares (CRAMER *et al.*, 2008; LATRY *et al.*, 2011; VODONOS *et al.*, 2015).

No presente estudo não foi possível avaliar a indicação do uso da estatina (prevenção primária ou secundária). Diversos estudos apontam que pacientes em prevenção secundária possuem melhores índices de persistência ao tratamento que os demais (OFORI-ASENSO *et al.*, 2017; 2018). As menores taxas de adesão e persistência ao tratamento neste estudo foram verificadas no grupo em baixa intensidade de uso de estatina. A percepção de baixo risco explica parcialmente a não adesão e a baixa persistência ao tratamento com estatinas (LATRY *et al.*, 2011; OFORI-ASENSO *et al.*, 2017). Usuários de estatina com evento cardiovascular prévio normalmente são mais comprometidos com o tratamento, pois conhecem o risco ao qual estão submetidos e a importância do uso da estatina na prevenção de novos eventos. Estudo realizado por Kronish *et al.* (2016) verificou que 38% de pacientes anteriormente não aderentes tornaram-se aderentes após hospitalização por infarto agudo do miocárdio. Estudo realizado na França também demonstrou uma correlação entre taxas de adesão, persistência e presença de fatores de risco cardiovascular, com a adesão e a persistência sendo maiores em pessoas com três fatores de risco (LATRY *et al.*, 2011).

Este estudo possui algumas limitações. Em primeiro lugar, pressupõe-se que os registros disponíveis em bases de dados administrativas são, em geral, confiáveis e precisos. Adicionalmente, para a análise de utilização das estatinas, assumiu-se que todo medicamento

dispensado foi ingerido. No entanto, algumas incertezas persistem, principalmente devido à falta de dados complementares. Como detalhes sobre o diagnóstico e indicação terapêutica não são registrados no banco de dados do PIS, não foi possível verificar a indicação de uso da estatina (prevenção primária ou secundária). Outra limitação refere-se à ausência de definições e métodos de mensuração padronizados de adesão, descontinuidade e persistência, dificultando comparações entre os estudos. Análises adicionais são necessárias para avaliar possíveis fatores de confusão, a indicação de uso das estatinas e a adoção das recomendações clínicas em vigor. Estudos em população idosa acima de 75 anos também serão importantes para verificar a pertinência da manutenção de terapias com estatinas, especialmente em alta intensidade de uso.

Apesar das limitações destacadas, trata-se de um estudo de base populacional, representativo da população da Escócia, e que reafirma o desafio de garantir a adesão e persistência ao tratamento com estatinas. Alguns fatores que podem afetar a utilização das estatinas, tais como baixa disponibilidade de medicamentos e necessidade de copagamento, não estão presentes no NHS Escócia, reduzindo os fatores de confusão na análise de adesão e persistência ao tratamento com estatinas.

No Brasil, o uso de estatinas foi associado à idade, nível educacional, região de residência, polifarmácia e consumo de álcool. Abordagens não farmacológicas ainda são desafiadoras e políticas que encorajem um estilo de vida saudável, além de investimentos na melhoria dos cuidados em saúde no âmbito da atenção primária, precisam ser fortalecidos para abordar as desigualdades no acesso e no uso de medicamentos, onde elas existem.

As recentes alterações epidemiológicas, com o aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, das doenças crônicas, tem alterado a perspectiva sobre o uso de múltiplos fármacos no cuidado em saúde. No entanto, o elevado número médio de medicamentos utilizados por pessoa e a forte associação entre polifarmácia e o uso de estatinas verificados na atenção primária do SUS podem estar relacionados ao uso inadequado de medicamentos. Considerando o importante papel do fornecimento público de medicamentos no Brasil, o presente estudo fornece subsídios para o aprimoramento das práticas de prescrição e utilização destes insumos. Atividades para aumentar a qualidade do uso de medicamentos, promovendo o seu uso seguro nas subpopulações com maior chance de polifarmácia, tem potencial para reduzir eventos adversos preveníveis, especialmente em idosos.

O número de medicamentos prescritos deve considerar as reais necessidades de cada indivíduo e a análise do balanço entre potenciais benefícios e riscos. O principal desafio para qualificar a atenção em saúde é garantir que a prescrição de múltiplos medicamentos seja apropriada e segura. A avaliação regular dos esquemas terapêuticos, com foco na adesão, adequação às preferências individuais e identificação de riscos pode minimizar danos e maximizar os benefícios pretendidos. A análise da possível desprescrição ou redução de intensidade de uso de estatinas precisa compor o processo de cuidado no âmbito da atenção primária em saúde. Capacitação continuada de profissionais, trabalho de equipes multidisciplinares e educação da população são estratégias necessárias para qualificar o uso dos medicamentos e fortalecer a Política Nacional de Segurança do Paciente.

O perfil dos usuários de estatinas na atenção primária do SUS, contemplando predominantemente mulheres, na faixa etária de 45 a 54 anos, não condiz com os critérios de inclusão estabelecidos pelo protocolo clínico em vigor para a prevenção de eventos cardiovasculares. Estes achados ressaltam a existência de prescrições em desacordo com o protocolo clínico vigente, possivelmente destinadas à prevenção primária de doenças cardiovasculares. Importante destacar que a prevenção primária com estatinas ainda é

controversa, tendo em vista o grande número de pacientes tratados necessários para prevenir um evento cardiovascular. Revisão da farmacoterapia e conciliação terapêutica fazem-se necessárias a cada consulta, a fim de avaliar a indicação e a segurança dos medicamentos utilizados pelo paciente, identificar a necessidade de desprescrição ou alteração de dosagem de estatinas e outros medicamentos em uso e aprimorar a qualidade da farmacoterapia.

No Brasil, as taxas de adesão autorreferidas pelos usuários da atenção primária foram altas, mas podem estar superestimadas, em decorrência do método de autorrelato utilizado. A análise da utilização de estatinas na Escócia reforçou achados anteriores, indicando que a adesão e a persistência ao tratamento com estatinas são um importante desafio para os sistemas de saúde. Considerando o impacto da adesão e da persistência ao tratamento na redução da morbimortalidade cardiovascular, faz-se necessária uma avaliação mais aprofundada da utilização das estatinas no Brasil, contemplando os medicamentos disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

A alta intensidade de uso não demonstrou impacto negativo na adesão e persistência ao tratamento com estatinas na Escócia, sendo que as melhores taxas foram verificadas na população em alta intensidade de uso. A baixa percepção de risco pode estar associada à menor adesão nos pacientes em baixa de intensidade de uso. Entretanto, análises adicionais são necessárias para avaliar possíveis fatores de confusão, a indicação de uso das estatinas (prevenção primária ou secundária) e a adoção das recomendações clínicas para o uso das estatinas. Especial atenção precisa ser conferida à população acima de 75 anos de idade, para a qual não existem evidências de benefício da prescrição de estatina em alta intensidade.

Este estudo apresenta informações de base sobre o uso de estatinas no Brasil e na Escócia, podendo contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas, incluindo o planejamento e o gerenciamento de intervenções com foco na promoção da saúde, na prevenção de eventos graves e na redução dos custos relacionados ao manejo das doenças cardiovasculares. No Brasil, a melhoria do acesso público às estatinas, a capacitação dos profissionais para a adoção das diretrizes clínicas em vigor e a abordagem das disparidades remanescentes serão passos importantes para alcançar os reais benefícios do uso de estatinas. O financiamento universal e sustentável, o fortalecimento dos sistemas públicos de saúde e a alta adesão aos medicamentos necessários são fundamentais para alcançar uma redução significativa na morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS POPULACIONAIS (ABEP). **Brazilian Market Research Association. Brazilian Criteria 2015 and social class distribution update for 2016.** Disponível em: <file:///C:/Users/fdb17123/Downloads/01_cceb_2016_11-04-16_Eng-US%20(2).pdf>. Acesso em: 28 Ago. 2017.

ADEDINSEWO, D. *et al.* Prevalence and Factors Associated With Statin Use Among a Nationally Representative Sample of US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. **Clin Cardiol.** 2016;39: 491–496.

ÁLVARES, J. *et al.* National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines: methods. **Rev Saude Publica.** 2017;51: 4s.

ALVAREZ-MADRAZO, S. *et.al.* Data Resource Profile: The Scottish National Prescribing Information System (PIS). **International Journal of Epidemiology.** 2016; 45(3):714-715f. doi:10.1093/ije/dyw060.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. **J Am Geriatr Soc.** 2012; 60(4):616-31. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>.

AGS. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc.** 2015;63(11):2227-46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>.

ARMITAGE J. The safety of statins in clinical practice. **Lancet.** 2007; 370(9601):1781–90.

BAENA, C.P. *et al.* Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. **Heart.** 2013;99: 1359–1364.

BARRETO, M.N.S.C. *et al.* Analysis of access to hypertensive and diabetic drugs in the Family Health Strategy, State of Pernambuco, Brazil. **Rev Bras Epidemiol.** 2015;18: 413–424.

BATES, T.R.; CONNAUGHTON, V.M.; WATTS, G.F. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. **Expert Opin Pharmacother.** 2009;10: 2973–2985.

BEAGLEHOLE. R. *et al.* Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. **Lancet.** 2008;372: 940–949.

BELLOWS, B.K. *et al.* Antihyperlipidemic medication treatment patterns and statin adherence among patients with ASCVD in a managed care plan after release of the 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol. **J Manag Care Spec Pharm.** 2016; 22:892-900.

BENNIE, M. *et al.* Multiple initiatives continue to enhance the prescribing efficiency for the proton pump inhibitors and statins in Scotland. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2012;12: 125–130.

BERMINGHAM, M. *et al.* Prospective Analysis of LDL-C Goal Achievement and Self-Reported Medication Adherence among Statin Users in Primary Care. **Clinical Therapeutics**. 2011;33(9): 1180-89.

BITTENCOURT, M.S. *et al.* Implications of the New US Cholesterol Guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Clin Cardiol**. 2016;39: 215–222.

BJERRUM, L. *et al.* Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen: a prescription database study. **Eur J Clin Pharmacol**. 1998; 54(3):197-202. <https://doi.org/10.1007/s002280050445>.

BONFIM, M.R. *et al.* Adherence to Statin Treatment and Associated Factors in Female Users from the Unified Health System (SUS). **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. 2014; 48 (3): 477–83.

BOURGEOIS, F.T. *et al.* Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2010; 19(9):901-10. <https://doi.org/10.1002/pds.1984>.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988. 292 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM nº 3.916 de 30 de Outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União. 30 Out. 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em 30 Set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.015 de 20 de Dezembro de 2002**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dislipidemias, em Pacientes de Alto Risco de Desenvolver Eventos Cardiovasculares. Brasília: Diário Oficial da União, 24 Dez. 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.318 de 23 de Julho de 2002**. Define a Forma e a Redação da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde – SIA/SUS no que diz Respeito ao Grupo 36 – Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União. 23 Jul. 2002b.

BRASIL. **Decreto nº 5.090 de 20 de Maio de 2004**. Regulamentou a Lei no 10.858, de 13 de abril de 2004, e instituiu o programa “Farmácia Popular do Brasil”, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 20 Mai. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.577 de 27 de Outubro de 2006**. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Brasília: Diário Oficial da União, 27 Out. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.981 de 26 de Novembro de 2009**. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Diário Oficial da União, 26 Nov. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 200, de 25 de Fevereiro de 2013**. Institui O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite. Brasília: Diário Oficial da União. 25 Fev. 2013a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0200_25_02_2013.html>. Acesso em: 28 Fev 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.554, de 30 de Julho de 2013**. Dispõe Sobre as Regras de Financiamento e Execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. 30 Jul. 2013b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html>. Acesso em: 28 Fev 2016.

BRASIL. **Portaria 529 de 1º de Abril de 2013**. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília: Diário Oficial da União. 02 Abr. 2013c. Seção I:43. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html>. Acesso em: 10 Mar. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Caderno de informação da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos**. Rio de Janeiro: ANS. 2014. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Cadernoinformacao_saude_suplementar/2014_mes06_caderno_informacao.pdf>. Acesso em: 11 Mar. 2016.

BUSHARDT, R.L. *et al.* Polypharmacy: misleading, but manageable. **Clin Interv Aging**. 2008; 3(2):383-9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S2468>.

CADOGAN, C.A.; RYAN, C.; HUGHES, C.M. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. **Drug Saf**. 2016; 39(2):109-16. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>.

CAETANO, P.A.; LAM, J.M.; MORGAN, S.G. Toward a Standard Definition and Measurement of Persistence with Drug Therapy: Examples from Research on Statin and Antihypertensive Utilization. **Clinical Therapeutics**. 2006; 28 (9): 1411–24.

CAIRES DE SOUZA, A.L. *et al.* Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. **Appl Health Econ Health Policy**. 2014;12: 19–32.

CARVALHO, M.F.C. *et al.* Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. **Rev Bras Epidemiol**. 2012;15(4):817-27. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013>.

CATAPANO, A.L. *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **Atherosclerosis**. 2016; 253 (October): 281–344.

CESSE EAP, FREESE E. Características e determinantes do padrão brasileiro de ocorrências das DCNT no século XX. In: Freese E, organizador. **Epidemiologia, políticas e**

determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. Recife: Ed. Universitária da UFPE; 2006. p. 47-72

CHARLESWORTH, C.J. *et al.* Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. **J Gerontol A Biol Med Sci.** 2015; 70(8):989-95. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv013>.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION. *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. **Lancet.** 2015;385: 1397–1405.

CHOUDHRY, N.K. Improving the pathway from cardiovascular medication prescribing to longer-term adherence: new results about old issues. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes.** 2010; 3: 223–225.

CHOUDHRY, N.K. *et al.* Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. **N Engl J Med.** 2011;365: 2088–2097.

CHOWDHURY, R. *et al.* Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. **European Heart Journal.** 2013; 34(38): 2940–2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh295>.

CRAMER, J.A. *et al.* The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. **Int J Clin Pract.** 2008b; 62: 76–87.

CRAMER, J.A. *et al.* Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. **Value in Health.** 2008a; 11 (1): 44–47.

DE VERA, M.A. *et al.* Impact of Statin Adherence on Cardiovascular Disease and Mortality Outcomes: A Systematic Review. **British Journal of Clinical Pharmacology.** 2014; 78 (4): 684–98.

DESHPANDE, S. *et al.* A systematic review to assess adherence and persistence with statins. **Curr Med Res Opin.** 2017; 33: 769–778.

DINICOLANTONIO, J.J. *et al.* Statin Wars: The Heavyweight Match-Atorvastatin versus Rosuvastatin for the Treatment of Atherosclerosis, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. **Postgrad Med.** 2013;125: 7–16.

DONABEDIAN, AVEDIS. **An Introduction to Quality Assurance in Health Care.** New York: Oxford University Press. 2002.

DUARTE, J.G. *et al.* Perfil e Gastos dos Pacientes Dislipidêmicos Usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva.** 2013; 23 (4): 1215–27.

ELSEVIERS, M.; VRIJENS, B. Assessment of medication adherence in field research. **Drug Utilization Research: methods and applications.** Elsevier, Monique, editor. John Wiley & Sons Inc. 2016. p. 361–368.

FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol.** 2017; 109(2Supl.1):1-76.

FARZADFAR, F. *et al.* National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3·0 million participants. **Lancet.** 2011; 377: 578–586.

FERNANDEZ, G. *et al.* Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. **Cleve Clin J Med.** 2011; 78(6):393–403.

FINEGOLD, J.A. *et al.* Distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. **Open Heart.** 2016; 3(1):e000343. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000343>.

FREITAS, M.P.D.; LOYOLA FILHO, A.I.; LIMA-COSTA, M.F. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in a population of community-dwelling Brazilian elderly: the Bambuí cohort study of aging. **Cad. Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v. 27, supl. 3, p. s351-s359, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001500005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 Abr. 2017.

GARFIELD, S. *et al.* Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. **BMC Med Res Methodol.** 2011; 11: 149.

GARUOLIENE, K. *et al.* Differences in utilization rates between commercial and administrative databases: implications for future health-economic and cross-national studies. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.** 2016; 16(2):149-52.

GODMAN, B. *et al.* Impact of recent reforms in Austria on utilization and expenditure of PPIs and lipid-lowering drugs: implications for the future. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2009; 9: 475–484.

GODMAN, B. *et al.* Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2010; 10: 707–722.

GODMAN, B. *et al.* Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.** 2011; 11(1):121-9.

GODMAN, B. *et al.* Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. **Front Pharmacol.** 2014; 5: 106.

GODMAN, B. *et al.* Initiatives among Authorities to Improve the Quality and Efficiency of Prescribing and the Implications. **Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems.** 2016; 1. doi:10.4172/2376-0419.1000113.

GODMAN B, *et al.* Initiatives to increase the prescribing of low cost generics: the case of Scotland in the international context. **Medical Research Archives.** 2017; 5(3). doi: 10.18103/mra.v5i3.1071.

GOFF, D.C. *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**. 2014; 129(25 Suppl 2):S49-73.

GOLDENBERG, N.; GLUECK, C. Efficacy, Effectiveness and Real Life Goal Attainment of Statins in Managing Cardiovascular Risk. **Vascular Health and Risk Management** 2009; 5 (1): 369–76.

GRIMMSMANN, T.; HIMMEL, W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2009; 18(12):1206-13. <https://doi.org/10.1002/pds.1841>.

GUIMARÃES, R.M. *et al.* Regional differences in cardiovascular mortality transition in Brazil, 1980 to 2012. **Rev Panam Salud Publica**. 2015;37: 83–89.

GRUNDY, S.M. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins: Assessing the Evidence Base behind Clinical Guidance. **Clinical Pharmacist**. Feb 2016. <https://doi.org/10.1211/cp.2016.20200568>.

GURWITZ, J.H.; GO, A.S.; FORTMANN, S.P. Statins for Primary Prevention in Older Adults. **JAMA**. 2016;316: 1971.

GUTHRIE, B. *et al.* The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. **BMC Med**. 2015; 13:74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>.

HAUKKA, J. *et al.* Statin Usage and All-Cause and Disease-Specific Mortality in a Nationwide Study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 2011; 21 (1): 61–69.

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet**. 2002; 360: 7–22.

HELALI, A.M.; MCLAY, J.; MOHAMED, I.N. Prescribing trends of statins in Scotland: A drug utilization study. **Bangladesh J Pharmacol**. 2013; 8: 401-409.

HELFER, A.P. *et al.* Capacidade aquisitiva e disponibilidade de medicamentos para doenças crônicas no setor público. **Rev Panam Salud Publica**. 2012; 31: 225–232.

HIPPISLEY-COX, J.; COUPLAND, C. Unintended Effects of Statins in Men and Women in England and Wales: Population Based Cohort Study Using the QResearch Database. **BMJ**. 2010; 340 (May): c2197.

HU, M.; CHEUNG, B.M.Y.; TOMLINSON, B. Safety of Statins: An Update. **Therapeutic Advances in Drug Safety**. 2012; 3 (3): 133–44.

INFORMATION SERVICES DIVISION (ISD). **Scottish Heart Disease Statistics**. 2017. Disponível em: <<http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Heart-Disease/Publications/2017-02-21/2017-02-21-Heart-Disease-Report.pdf>>. Acesso em: 28 Nov. 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas da população residente nos municípios brasileiros com data de referência em 1^o de julho de 2014**. Disponível em: < <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97744.pdf>>. Acesso em 20 Fev. 2015.

JACKEVICIUS, C.A.; CHOI, K.; KRUMHOLZ, H.M. Access to Evidence-Based Statins in Low-Cost Generic Drug Programs. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**. 2016; 9: 785–787.

JOY, T.R.; HEGELE, R.A. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. **Annals of Internal Medicine** 2009; 150 (12): 858–68.

JOINT FORMULARY COMMITTEE. **British National Formulary (BNF)**. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2016.

KAUL, U. *et al.* Post-Marketing Study of Clinical Experience of Atorvastatin 80 Mg vs 40 Mg in Indian Patients with Acute Coronary Syndrome- a Randomized, Multi-Centre Study (CURE-ACS). **The Journal of the Association of Physicians of India** 2013; 61 (2): 97–101.

KRONISH, I.M. *et al.* Impact of Hospitalization for Acute Myocardial Infarction on Adherence to Statins Among Older Adults. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**. 2016; 9(4):364-71. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002418.

LATRY, P. *et al.* Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. **BMC Cardiovascular Disorders**. 2011; 11:46. doi:10.1186/1471-2261-11-46.

LEHMANN, A. *et al.* Assessing medication adherence: options to consider. **Int J Clin Pharm**. 2014; 36: 55–69.

LOYOLA FILHO, A.I.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M.F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad Saude Publica**. 2006; 22(12):2657-67. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200015>.

MACEDO, L.; FAERSTEIN, E. Colesterol e a prevenção de eventos ateroscleróticos: limites de uma nova fronteira. **Rev Saude Publica**. 2017; 51:2.

MALTA, D.C.; SILVA JR J.B. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento Das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2014; 23 (3): 389–98.

MALTA, D.C. *et al.* Social Inequalities in the Prevalence of Self-Reported Chronic Non-Communicable Diseases in Brazil: National Health Survey 2013. **International Journal for Equity in Health**. 2016; 15 (1): 153.

MALTA, D.C.; SZWARCOWALD, C.L. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. **Revista de Saúde Pública**. 2017; 51. doi:10.1590/s1518-8787.201705100supl1ap.

MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH (MSH). **MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies**. USA: Management Sciences for Health, 2012. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19577en/s19577en.pdf>>. Acesso em: 20 Jun. 2016.

MANINGAT, P.; GORDON, B.R.; BRESLOW, J.L. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy? **Curr Atheroscler Rep**. 2012; 15. doi:10.1007/s11883-012-0291-7.

MANSUR, A.P.; FAVARATO, D. Mortality due to Cardiovascular Diseases in Women and Men in the Five Brazilian Regions, 1980-2012. **Arq Bras Cardiol**. 2016; 107: 137–146. <https://doi.org/10.5935/abc.20160102>.

MARKOVIĆ-PEKOVIĆ, V. *et al.* Polypharmacy among the elderly in the Republic of Srpska: extent and implications for the future. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**. 2016; 16(5):609-18. <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1115347>.

MAUSKOP, A.; BORDEN, W.B. Predictors of Statin Adherence. **Current Cardiology Reports**. 2011; 13 (6): 553–58.

MEDEIROS-SOUZA, P. *et al.* Diagnosis and Control of Polypharmacy in the Elderly. **Revista de Saúde Pública**. 2007; 41 (6). <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000600021>.

MEDEIROS-SOUZA, P. *et al.* Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. **Rev Saude Publica**. 2007; 41(6):1049-1053. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000050>.

MENDES, L.V. *et al.* Disponibilidade de medicamentos nas unidades básicas de saúde e fatores relacionados: uma abordagem transversal. **Saúde em Debate**. 2014; 38. doi:10.5935/0103-1104.2014s009.

MIRA, J.J. *et al.* Physician patient communication failure facilitates medication errors in older polymedicated patients with multiple comorbidities. **Fam Pract**. 2013; 30(1):56-63. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms046>.

MLADOVSKY P. *et al.* **Health in the European Union: trends and analysis**. World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, Copenhagen, Denmark. 2009; ISBN 9789289041904.

MONTGOMERY, D.C. **Introduction to Linear Regression Analysis**. Fifth Edition Set. Wiley; 2013.

MORTENSEN, M.B.; KULENOVIC, I.; FALK, E. Statin use and cardiovascular risk factors in diabetic patients developing a first myocardial infarction. **Cardiovasc Diabetol**. BioMed Central; 2016;15: 81.

MUKETE, B.N. *et al.* Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review. **J Clin Hypertens** (Greenwich). 2016; 18(1):10-8. <https://doi.org/10.1111/jch.12624>.

MULLER, T. *et al.* Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Scotland: Applying a coherent framework to drug utilisation studies. **Pharmacoepidemiol**

Drug Saf. 2017;1-9.

NASCIMENTO, R.C.R.M. *et al.* Availability of essential medicines in primary health care of the Brazilian Unified Health System. **Rev Saúde Pública.** 2017; 51: 10s.

NASHILONGO, M.M. *et al.* Assessing Adherence to Antihypertensive Therapy in Primary Health Care in Namibia: Findings and Implications. **Cardiovasc Drugs Ther.** 2017; doi:10.1007/s10557-017-6756-8.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Lipid modification. **Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.** London: NICE; 2014. (CG181). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>>. Acesso em 05 Maio 2017.

NATIONAL RECORDS OF SCOTLAND (NRS). **Project Population of Scotland (2016-based).** National population projections by sex and age, with UK comparisons. Edimburgh, 26 October 2017. Disponível em: <<https://www.nrscotland.gov.uk/files//statistics/population-projections/2016-based-scot/pop-proj-2016-scot-nat-pop-pro-pub.pdf>>. Acesso em 09 Abril 2018.

NÉDÓ, E.; PAULIK, E. Association of smoking, physical activity, and dietary habits with socioeconomic variables: a cross-sectional study in adults on both sides of the Hungarian-Romanian border. **BMC Public Health.** BioMed Central; 2012;12: 60.

NEOVIUS. M. *et al.* Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Ann Rheum Dis.** 2015;74:354–60.

NEVES, S.J.F. *et al.* Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Rev Saude Publica.** 2013; 47(4):759-68. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003768>.

NIELSEN, J.Ø. *et al.* Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. **J Hum Hypertens.** 2017; 31: 14–21.

O'BRIAN *et al.* Statin use, intensity, and 3-year clinical outcomes among older patients with coronary artery disease. **Am Heart J.** 2016 Mar;173:27-34. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.014.

O'DWYER, M. *et al.* Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. **BMJ Open.** 2016;6(4):e010505. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010505>.

OFORI-ASENSO, R. *et al.* Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci,** 2017, Vol. 00, No. 00, 1–7. Doi:10.1093/gerona/glx169.

OFORI-ASENSO, R. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of the Factors Associated With Nonadherence and Discontinuation of Statins Among People Aged ≥ 65

Years. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360935>>. Acesso em 20 de março de 2018. DOI: 10.1093/gerona/glx256.

O'KEEFFE, A.G.; NAZARETH, I.; PETERSEN, I. Time trends in the prescription of statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom: a cohort study using The Health Improvement Network primary care data. **Clin Epidemiol**. 2016; 8: 123–132.

OLIVEIRA, M.A. BERMUDEZ, J.A.Z; OSÓRIO-DE-CASTRO, C.G.S. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos**. Rio de Janeiro: SciELO - Editora FIOCRUZ. 2007.

OSTADAL, PETR. Statins as First-Line Therapy for Acute Coronary Syndrome? **Experimental and Clinical Cardiology** 2012; 17 (4): 227–36.

PAMPEL, F.C.; KRUEGER, P.M.; DENNEY, J.T. Socioeconomic Disparities in Health Behaviors. **Annu Rev Sociol**. NIH Public Access. 2010; 36: 349.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Plan of action for the prevention and control of noncommunicable diseases in Americans 2013-2019**. PAHO; 2014. Disponível em: < file:///C:/Users/fdb17123/Downloads/action-plan-prevention-control-ncds-americas.pdf>. Acesso em 20 fev 2017.

PATTERSON, S.M. *et al*. **Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people**. The Cochrane database of systematic reviews. 2014 (10):Cd008165.

PAVANELLO, C.; MOMBELLI, G. Considering gender in prescribing statins: what do physicians need to know? **Clin Lipidol**. 2015;10: 499–512.

PEDRO-BOTET, J. *et al*. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. **J Geriatr Cardiol**. 2015; 12: 431–438.

PELLANDA, LUCIA CAMPOS. Determinantes Precoces Das Doenças Cardiovasculares No Curso Da Vida: Uma Mudança de Paradigma Para a Prevenção. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2011; 57 (6): 608–9.

PERDIGÃO, C. *et al*. Prevalence and Distribution of the Main Cardiovascular Risk Factors in Portugal--the AMALIA Study. **Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology**. 2011; 30 (4): 393–432.

PILOTTO, A. *et al*. Statin Treatment and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study. **PLoS ONE**. 2015; 10(6):e0130946. doi:10.1371/journal.pone.0130946.

QATO, D.M. *et al*. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. **JAMA Intern Med**. 2016; 176(4):473-82. <https://doi.org/10.001/jamainternmed.2015.8581>.

RABAR, S. *et al.* On behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. **BMJ**. 2014; 349: g4356–g4356.

RAMPAMBA, E.M. *et al.* Knowledge of hypertension and its management among hypertensive patients on chronic medicines at primary health care public sector facilities in South Africa; findings and implications. **Expert Rev Cardiovasc Ther**. 2017;15: 639–647.

RIBEIRO, R.A. *et al.* Cost-Effectiveness of High, Moderate and Low-Dose Statins in the Prevention of Vascular Events in the Brazilian Public Health System. **Arq Bras Cardiol**. 2014; doi:10.5935/abc.20140173.

RIPLEY, B. **ODBC Connectivity**. Department of Statistics, University of Oxford; May 5, 2017. Disponível em: < <https://cran.r-project.org/web/packages/RODBC/vignettes/RODBC.pdf>>. Acesso em: 10 Out. 2017.

ROBINSON, J. G. *et al.* Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? **Journal of the American College of Cardiology**. 2005; 46 (10): 1855–62.

ROTH, G.A. *et al.* Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. **N Engl J Med**. 2015;372: 1333–1341.

ROZENFELD, S.; FONSECA, M.J.M.; ACURCIO, F.A. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. 2008; 23(1):34-43. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892008000100005>.

RYAN, R. *et al.* **Interventions to Improve Safe and Effective Medicines Use by Consumers: An Overview of Systematic Reviews**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (4):CD007768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007768.pub3>.

SAKSHAUG, S. *et al.* Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. **Br J Clin Pharmacol**. 2007; 64: 476–481.

SATTAR, N. *et al.* Statins and Risk of Incident Diabetes: A Collaborative Meta-Analysis of Randomised Statin Trials. **The Lancet**. 2010; 375 (9716): 735–42.

SATTAR N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. **Diabetologia**. 2013; 56: 686–695.

SCHEDLBAUER, A.; DAVIES, P.; FAHEY, T. **Interventions to improve adherence to lipid lowering medication**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010.

SCHMIDT, M.I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**. 2011; 377: 1949–1961.

SCOTTISH GOVERNMENT. **Annual State of NHSScotland Assets and Facilities Report for 2016** (Performance Update). 6th edition. Jun. 2017. Disponível em: < <http://www.gov.scot/Resource/0052/00522731.pdf>>. Acesso em 20 Ago. 2017.

SCOTTISH HEARTH DISEASE STATISTICS (SHDS). **Annual update of heart disease**

statistics, 2017. Disponível em: < <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Heart-Disease/Publications/2017-02-21/2017-02-21-Heart-Disease-Report.pdf>>. Acesso em 20 Mar. 2018.

SCOTTISH INDEX OF MULTIPLE DEPRIVATION (SIMD). **The Scottish Government's official tool to identify areas of multiple deprivation in Scotland.** 2017. Disponível em: < <http://www.gov.scot/Topics/Statistics/SIMD>>. Acesso em 05 Jul. 2017.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: **SIGN publication n^o. 149.** July, 2017. Disponível em: <<http://www.sign.ac.uk>>. Acesso em 05 Set. 2017.

SECOLI, S. *et al.* Drug interactions in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Cardiol. International Journal of Cardiovascular Sciences*; 2011;25: 11–18.

SILVA, M. *et al.* Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007; 29: 253–60.

SILVA, A.S. *et al.* Acompanhamento Farmacoterapêutico Em Pacientes Com Dislipidemia Em Uso de Sinvastatina No Componente Especializado de Assistência Farmacêutica: Um Estudo Piloto. *Rev Cienc Farm Basica Apl.* 2013; 34 (1): 51–57.

SILVEIRA, E.A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. *Rev Bras Epidemiol.* 2014; 17(4):818-29. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040002>.

SILVENNOINEN, R. *et al.* Attitudes and actions: A survey to assess statin use among Finnish patients with increased risk for cardiovascular events. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 485–494.

SIMÃO, A.F. *et al.* I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2013; 101 (6 Suppl 2): 1–63.

SIMOENS, S.; SINNAEVE, P.R. Patient co-payment and adherence to statins: a review and case studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28: 99–109.

SINNOTT, S.J. *et al.* The effect of copayments for prescriptions on adherence to medicines in publicly insured populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health.* 2013; 16: A207.

STEELE, D.; CYLUS, J. United Kingdom (Scotland): health system review. **Health systems in transition, 2012;** 14 (9). World Health Organization. Disponível em: < http://eprints.lse.ac.uk/49652/1/Cylus_Scotland_health%20_system_2012.pdf>. Acesso em: 20 Jun. 2017.

STONE, N.J. *et al.* 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline. *Circulation.* 2013: 00. Disponível em: < <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.full.pdf>>. Acesso em: 02 Set. 2016.

TAYLOR, F. *et al.* **Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.** Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.

TOLONEN, H. *et al.* Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. **Int J Epidemiol.** 2005; 34: 181–192.

TOMASZEWSKI, M. *et al.* Statin-Induced Myopathies. **Pharmacological Reports: PR.** 2011 63 (4): 859–66.

VRIJENS B. An introduction to adherence research. **Drug Utilization Research: methods and applications.** Elseviers, Monique, editor. John Wiley & Sons Inc. 2016. p. 355–360.

VIACAVA, F.; BELLIDO, J.G. Condições de saúde, acesso a serviços e fontes de pagamento, segundo inquéritos domiciliares. **Cien Saude Colet.** 2016; 21: 351–370.

VODONOS, A. *et al.* Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? **Eur J Intern Med.** 2015; 26: 268–272.

VIRANI, S.S. *et al.* Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low- to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. **Clin Cardiol.** 2014; 37:653-9.

WEI, M.Y. *et al.* Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. **J Clin Lipidol.** 2013; 7: 472–483.

WENG, T-C. *et al.* A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. **J Clin Pharm Ther.** 2010; 35: 139–151.

WIRTZ, V.J.; HOGERZEIL, H.V.; GRAY, A.L. Lancet Commission on Essential Medicines Policies. Essential medicines for universal health coverage - Authors' reply. **Lancet.** 2017; 389: 1881–1882.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The World Health Report 2006: Working Together for Health.** World Health Organization, 2006.

WHO. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.** WHO, 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf>. Acesso em 29 Set 2017.

WHO. World Alliance for Patient Safety. The Research Priority Setting Working Group. **Summary of The Evidence on Patient Safety: implications for research.** Geneva: WHO; 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43874/1/9789241596541_eng.pdf>. Acesso em: 25 Fev. 2017.

WHO. **Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014.** WHO; 31 Mar 2015. Disponível em: <https://books.google.com/books/about/Global_Status_Report_on_Noncommunicable.html?hl=&id=INoOrgEACAAJ>. Acesso em: 15 Mar. 2016.

WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index 2016**. Oslo; 2016. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 05 Out 2017.

WHO. **Patient Safety: Making Health Care Safer**. Geneva: World Health Organization, 2017a.

WHO. **Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge**. 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>> Acesso em: 06 fev. 2018.

WONG, M.C.S.; JIANG, J.Y.; GRIFFITHS, S.M. Adherence to Lipid-Lowering Agents among 11,042 Patients in Clinical Practice. **International Journal of Clinical Practice** 2011; 65 (7): 741–48.

XAVIER, H.T. *et al.* V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. 2013; 101 (4 Suppl 1): 1–20.

YAMAUTI, S.M.; BARBERATO-FILHO, S.; LOPES, L.C. Elenco de medicamentos do Programa Farmácia Popular do Brasil e a Política de Nacional Assistência Farmacêutica. **Cadernos de Saúde Pública**. 2015; 31: 1648–1662.

YUSUF, S. *et al.* Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. **Lancet**. 2011; 378: 1231–1243.

ZHANG, H. *et al.* Discontinuation of statins in routine care settings. **Annals of internal medicine**. 2013; 158(7):526-534. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.

APÊNDICE A - Primeiro Artigo - Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde

Rev Saude Publica. 2017;51 Supl 2:19s

Suplemento PNAUM-Serviços
Artigo Original

RSP

Revista de
Saúde Pública

<http://www.rsp.fsp.usp.br/>

Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde

Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento^I, Juliana Álvares^{II}, Augusto Afonso Guerra Junior^{III}, Isabel Cristina Gomes^{III}, Micheline Rosa Silveira^{II}, Ediná Alves Costa^{IV}, Silvana Nair Leite^V, Karen Sarmento Costa^{VI,VII,VIII}, Orlando Mario Soeiro^{IX}, Ione Aquemi Guibu^X, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski^{XI}, Francisco de Assis Acurcio^{II}

^I Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Departamento de Farmácia Social. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Faculdade de Ciências Médicas. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil

^V Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil

^{VI} Núcleo de Estudos de Políticas Públicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

^{VII} Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Coletiva. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

^{VIII} Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

^{IX} Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

^X Departamento de Saúde Coletiva. Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

^{XI} Faculdade de Ceilândia. Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Caracterizar a polifarmácia em usuários da atenção primária e identificar fatores a ela associados.

MÉTODOS: Estudo transversal, exploratório, de natureza avaliativa, integrante do Componente Serviços da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, 2015. A variável de interesse foi a polifarmácia, definida como o uso de cinco ou mais medicamentos. Buscou-se identificar a associação de variáveis sociodemográficas e indicadores de condições de saúde à polifarmácia. Para a comparação de grupos utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson. A associação entre polifarmácia e variáveis explicativas foi avaliada por modelo de regressão logística ($p < 0,05$). A qualidade do ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

RESULTADOS: A prevalência de polifarmácia entre os usuários de medicamentos foi de 9,4% (IC95% 7,8–12,0) na população geral e de 18,1% (IC95% 13,6–22,8) em idosos acima de 65 anos. Houve associação estatisticamente significativa entre polifarmácia e faixa etária acima de 45 anos, baixa autopercepção de saúde, presença de doenças crônicas, ter plano de saúde, atendimento em serviço de emergência e região do país. Usuários do Sul apresentaram as maiores chances para polifarmácia. Os medicamentos mais utilizados foram os do aparelho cardiovascular, sendo compatível com o perfil epidemiológico nacional.

CONCLUSÕES: A polifarmácia é uma realidade na população atendida no âmbito da atenção primária do Sistema Único de Saúde e pode estar relacionada ao uso exacerbado ou inapropriado de medicamentos. O principal desafio para qualificar a atenção em saúde é garantir que a prescrição de múltiplos medicamentos seja apropriada e segura.

DESCRITORES: Polimedicação. Fatores de Risco. Segurança do Paciente. Assistência Farmacêutica. Atenção Primária à Saúde. Pesquisa sobre Serviços de Saúde. Sistema Único de Saúde.

Correspondência:

Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Presidente Antônio Carlos,
6627-31.270-901
Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: recmacedo@gmail.com

Recebido: 30 mar 2016

Aprovado: 07 fev 2017

Como citar:

Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. Rev Saude Publica. 2017;51 Supl 2:19s.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

A prestação de cuidados em saúde é bastante complexa e pressupõe o necessário equilíbrio entre benefícios e danos que acompanham todo processo, a fim de proporcionar ao indivíduo o mais completo bem estar¹⁰. A segurança do paciente, entendida como a redução do risco de dano desnecessário associado ao cuidado, tem sido considerada um atributo prioritário da qualidade dos sistemas de saúde em todo o mundo^{10,17}. No âmbito da atenção primária, a correlação inapropriada entre diagnóstico e tratamento prescrito, o uso inadequado de medicamentos e problemas de comunicação entre médicos e pacientes são as principais causas de eventos adversos¹⁹.

O uso de múltiplos medicamentos, ou polifarmácia, é comum e crescente na prática clínica, principalmente em pessoas acima de 65 anos. Este crescimento relaciona-se a vários fatores, como o aumento da expectativa de vida e o consequente aumento da multimorbidade, à maior disponibilidade de fármacos no mercado e de linhas-guia que recomendam o uso de associações medicamentosas para o manejo de várias condições de saúde, como a hipertensão e o *diabetes mellitus*^{7,15}. A associação otimizada de fármacos, prescritos de acordo com a melhor evidência disponível, pode curar, minimizar danos, aumentar a longevidade e melhorar a qualidade de vida⁶. Porém, algumas terapias são inadequadas e podem ocasionar reações adversas e interações medicamentosas¹⁶.

Um dos desafios para a discussão sobre o uso seguro de associações medicamentosas é a ausência de uma definição de polifarmácia universalmente aceita^{7,21}. A maioria dos conceitos identificados por Bushardt et al.⁶ relacionam o termo ao uso exacerbado e inapropriado de medicamentos. Dentre as razões que explicam esta prática, destacam-se os tratamentos não baseados em evidências, a adoção de combinações com potenciais interações medicamentosas; o tratamento farmacológico dos efeitos secundários de outros medicamentos; e a prescrição simultânea, por vários médicos, sem que ocorra a necessária conciliação terapêutica para o paciente.

A associação inadequada de medicamentos é um grave problema para os sistemas de saúde, sendo reconhecida como uma prática onerosa⁶. De acordo com a Organização Mundial de Saúde²⁸, cerca de 50% dos portadores de doenças crônicas não aderem aos tratamentos farmacológicos, 4% a 5% dos ingressos hospitalares ocorrem por eventos adversos preveníveis e cerca de 30% de consultas de emergência são geradas por problemas relacionados a medicamentos, muitos deles evitáveis.

Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são uma complicação comum e onerosa dos cuidados em saúde, representando a quinta causa de mortalidade nos Estados Unidos⁵. Tanto a idade do paciente quanto a polifarmácia são fatores associados ao maior número de consultas médicas e à ocorrência de EAM⁵. Evitar o uso de medicamentos inadequados e de alto risco é uma estratégia importante, simples e eficaz para reduzir os problemas relacionados ao tratamento medicamentoso, principalmente em idosos. Porém, há importantes lacunas no conhecimento sobre este fenômeno, sendo as melhores evidências oriundas dos ambientes hospitalares²⁸.

Poucos estudos avaliaram a polifarmácia no âmbito da atenção primária e em sistemas públicos de saúde²⁸. Além disso, as evidências científicas de eficácia dos medicamentos são provenientes de ensaios clínicos randomizados, que excluem idosos, pessoas com comorbidades e polifarmácia¹³. Desta forma, a maioria dos artigos publicados na literatura não fornece informações diretamente relevantes para as pessoas que necessitam de associações medicamentosas. Estudos sobre estes eventos no mundo real são especialmente importantes para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados de qualidade em saúde²⁵.

A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) – Serviços 2015 teve como objetivo caracterizar a organização dos serviços de assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde (SUS), com vistas ao acesso e à promoção do uso racional de medicamentos, bem como identificar e discutir

os fatores que interferem na consolidação da assistência farmacêutica no âmbito municipal. Neste contexto, o presente estudo, integrante da PNAUM – Serviços, objetiva caracterizar a polifarmácia em usuários da atenção primária do SUS e identificar fatores a ela associados, a fim de fornecer subsídios para o aprimoramento dos cuidados em saúde no Brasil.

MÉTODOS

Este trabalho é parte da PNAUM, um estudo transversal, exploratório, de natureza avaliativa, composto por um levantamento de informações numa amostra representativa de municípios, serviços de atenção primária, usuários, médicos e responsáveis pela dispensação de medicamentos nas cinco regiões do Brasil. O plano de amostragem considerou as várias populações de estudo e estimou os diversos tamanhos de amostra para cada uma dessas populações¹. Para cada região foram amostrados 120 municípios, 300 serviços de saúde e 1.800 usuários. A amostra total de usuários (9.000) foi estimada considerando-se a possibilidade de até 20% de perda. Os usuários foram entrevistados nos serviços de atenção primária, utilizando-se um questionário estruturado específico. Após o treinamento dos entrevistadores, foi realizado um pré-teste, envolvendo municípios de diferentes portes populacionais, a fim de detectar possibilidades de melhoria e validar os instrumentos. Os dados foram coletados de julho de 2014 a maio de 2015.

Os entrevistados foram questionados sobre o conhecimento acerca de doenças crônicas diagnosticadas por profissional de saúde, quanto ao atendimento em serviço de emergência e hospitalização nos 12 meses anteriores à entrevista e sobre a prática de atividade física (frequência nos três meses anteriores), tabagismo (periodicidade e quantidade de cigarros) e uso de álcool (ocorrência, frequência e número de doses). Com relação ao uso de medicamentos, foram registrados todos os utilizados nos 30 dias anteriores à entrevista, conforme autorrelato. Para garantir maior acurácia, eram solicitadas, quando disponíveis, as prescrições ou embalagens dos medicamentos em uso. Os sujeitos foram divididos em três estratos, conforme o número de medicamentos em uso: um, dois a quatro e cinco ou mais medicamentos. A variável de interesse foi a polifarmácia, definida como o uso de cinco ou mais medicamentos. Utilizou-se a Denominação Comum Brasileira (DCB) e os medicamentos foram classificados de acordo com o quinto nível da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*²⁹. O critério Beers foi utilizado para identificar o uso de medicamentos potencialmente inadequados para idosos na população do estudo³.

Buscou-se a associação entre a polifarmácia e variáveis sociodemográficas (sexo, idade, estado civil, escolaridade, classe econômica e ter plano de saúde), estilo de vida (consumo de álcool, tabagismo, prática de atividade física) e indicadores de condições de saúde (autopercepção de saúde, número e principais doenças crônicas autorreferidas, atendimento em emergência e hospitalização). Estas variáveis foram incluídas no estudo pela importância epidemiológica e por estarem associadas à polifarmácia em diversos estudos farmacoepidemiológicos^{4,8,14,21}.

Frequências absolutas e relativas foram utilizadas para descrever as variáveis, por meio do programa R* versão 3.2.1, utilizando-se o pacote *survey*⁴. Para a comparação de grupos utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson com correção de Rao-Scott, adotando-se nível de significância de 5%. A associação entre a existência de polifarmácia e variáveis explicativas foi avaliada por modelo de regressão logística. Os modelos univariados foram utilizados para selecionar variáveis para o modelo múltiplo, sendo elegíveis aquelas que apresentaram valor de p menor ou igual a 0,20. As variáveis selecionadas nos modelos univariados foram incluídas no modelo múltiplo e foi adotado o método *backward* para se chegar ao modelo final, onde permaneceram as variáveis com p menor que 0,05. A qualidade do ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o parecer CONEP nº 398.131/2013. Todas as entrevistas foram precedidas pelo esclarecimento dos objetivos ao entrevistado e pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

*T. Lumley “survey: analysis of complex survey samples”. R package version 3.30. Vienna: The R Foundation; 2014.

RESULTADOS

Foram entrevistados 8.803 usuários em unidades de atenção primária à saúde em 272 municípios brasileiros, 97,8% da amostra planejada. Desses, 6.511 utilizavam pelo menos um medicamento. A polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) foi identificada em 9,4% (IC95% 7,8–12,0) dos usuários de medicamentos. A maioria dos indivíduos em polifarmácia era do sexo feminino (79,9%, IC95% 75,2–83,9), com idade entre 45 e 64 anos (54,8%, IC95% 49–60,5), casada ou em união estável (64,6%, IC95% 58,5–70,3), com ensino fundamental incompleto (54,7%, IC95% 47,1–62,1%), da classe econômica C (54,0%, IC95% 48,7–59,3), moradora da região Sul do país (45,9%, IC95% 34,4–61,0) e não possuía plano de saúde (83,0%, IC95% 75,5–88,5). Dentre os que se encontravam em polifarmácia, 32,9% (IC95% 28,2–38,0) eram idosos acima de 65 anos (Tabela 1). A prevalência de polifarmácia neste grupo etário foi de 18,1% (IC95% 13,6–22,8%).

Tabela 1. Características socioeconômicas dos usuários de medicamentos atendidos no âmbito da atenção primária em saúde do SUS. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – Serviços, 2015.

Variável	Número de medicamentos						P
	1 (n = 2.561)		2–4 (n = 3.340)		5 ou mais (n = 610)		
	n*	% (IC 95%)	n*	% (IC 95%)	n*	% (IC 95%)	
Sexo							0,146
Feminino	1.922	74,7 (71,8–77,5)	2.610	76,7 (74,2–79,0)	492	79,9 (75,2–83,9)	
Masculino	639	25,3 (22,5–28,2)	730	23,3 (21,0–25,8)	118	20,1 (16,1–24,8)	
Faixa etária							< 0,001
18–44 anos	1.541	58,8 (55,9–61,7)	1.266	35,7 (32,2–39,2)	64	12,3 (8,8–17,0)	
45–64 anos	746	30,7 (28,2–33,3)	1.414	43,5 (41,3–45,8)	339	54,8 (49,0–60,5)	
≥ 65 anos	240	10,4 (8,6–12,6)	640	20,8 (18,1–23,9)	207	32,9 (28,2–38,0)	
Estado civil							< 0,001
Casado/união estável	1.608	64,2 (61,5–66,9)	2.058	66,4 (64,1–68,7)	350	64,6 (58,5–70,3)	
Solteiro	686	24,5 (22,0–27,2)	718	17,2 (15,5–19,0)	70	9,1 (6,7–12,2)	
Outros	267	11,3 (9,6–13,2)	564	16,3 (14,5–18,3)	190	26,3 (21,2–32,1)	
Escolaridade							< 0,001
Analfabeto	187	8,4 (6,7–10,5)	349	11,9 (9,1–15,5)	112	18,5 (13,4–24,9)	
Fundamental incompleto	857	37,9 (34,6–41,3)	1.344	44,7 (40,2–49,2)	309	54,7 (47,1–62,1)	
Fundamental completo	348	13,7 (10,9–17,2)	416	12,1 (9,9–14,6)	71	10,9 (7,6–15,3)	
Ensino médio	964	33,0 (30,1–36,0)	993	25,5 (22,4–28,9)	96	13,3 (9,8–17,8)	
Ensino superior	205	6,9 (5,5–8,7)	238	5,8 (4,7–7,2)	22	2,6 (1,5–4,4)	
Classe econômica							0,844
A ou B	443	16,0 (13,2–19,2)	532	14,7 (12,2–17,7)	97	14,1 (9,8–19,7)	
C	1.488	54,6 (50,7–58,4)	1.954	54,5 (50,6–58,4)	348	54,0 (48,7–59,3)	
D ou F	627	29,5 (24,7–34,7)	853	30,7 (25,6–36,4)	165	31,9 (25,0–39,7)	
Região do país							< 0,001
Norte	491	6,2 (4,7–8,2)	522	4,7 (3,5–6,3)	26	1,2 (0,7–2,3)	
Nordeste	483	29,4 (21,5–38,6)	621	29,9 (21,5–39,8)	75	22,1 (13,8–33,5)	
Centro-Oeste	507	7,1 (5,3–9,6)	461	4,4 (2,9–6,7)	77	3,5 (1,6–7,5)	
Sudeste	571	36,6 (28,3–45,7)	694	32,6 (23,4–43,3)	119	27,2 (18,1–38,9)	
Sul	494	20,7 (16,2–26,1)	891	28,4 (20,2–38,4)	275	45,9 (34,4–61,0)	
Possui plano de Saúde (sim)	215	9,0 (6,6–12,1)	300	9,5 (6,7–13,3)	89	17,0 (11,5–24,5)	0,001

* Valor de n não ponderado.
Fonte: PNAUM – Serviços 2015.

Quanto às características de estilo de vida e saúde autorreferidas, 5,9% (IC95% 3,8–9,1) dos usuários em polifarmácia consumiam álcool mais de uma vez por mês, 14,7% (IC95% 10,6–20,1) eram fumantes e 29,6% (IC95% 24,7–35,0) praticavam exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista (Tabela 2). A maioria dos usuários em polifarmácia (51,1%, IC95% 45,3–56,9) classificou sua saúde como nem ruim/nem boa e referiu ser portador de duas ou mais condições crônicas (95,1%, IC95% 92,1–97,0). As principais doenças referidas foram hipertensão (84,3%, IC95% 79,9–87,9), dislipidemia (57,8%, IC95% 51,8–63,6), artrite, artrose ou reumatismo (51,3%, IC95% 44,8–57,7), depressão (47,3%, IC95% 40,9–53,9) e *diabetes mellitus* (41,6%, IC95% 36,6–46,8). Dentre os 25 medicamentos mais utilizados pela população em polifarmácia, 13 (52,0%) pertencem ao grupo C da ATC, ou seja, possuem ação no sistema cardiovascular. Os itens mais utilizados foram sinvastatina, losartana e omeprazol (Tabela 3). Destacam-se entre os mais utilizados os medicamentos amitriptilina, clonazepam, diazepam,

Tabela 2. Características de estilo de vida e indicadores de condições de saúde dos usuários de medicamentos atendidos no âmbito da atenção primária em saúde. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – Serviços, 2015.

Variável	Número de medicamentos						P
	1 (n = 2.561)		2–4 (n = 3.340)		5 ou mais (n = 610)		
	n ^a	% (IC95%)	n ^a	% (IC95%)	n ^a	% (IC95%)	
Consumo de álcool (sim) ^b	339	12,9 (11,0–15,1)	343	9,4 (7,9–11,1)	40	5,9 (3,8–9,1)	< 0,001
Tabagismo (sim)	319	13,2 (11,6–15,0)	405	13,4 (11,5–15,5)	87	14,7 (10,6–20,1)	0,783
Prática de atividade física (sim) ^c	662	23,6 (20,5–27,0)	924	27,9 (24,0–32,2)	184	29,6 (24,7–35,0)	0,007
Autopercepção da saúde							< 0,001
Muito boa/boa	1.645	63,0 (59,2–66,5)	1.613	48,5 (44,8–52,2)	173	25,7 (21,8–30,2)	
Nem ruim/nem boa	777	31,7 (29,2–34,3)	1.388	41,9 (39,0–44,9)	307	51,1 (45,3–56,9)	
Ruim/muito ruim	135	5,4 (3,8–7,5)	334	9,6 (8,1–11,3)	129	23,2 (18,5–28,6)	
Número de doenças crônicas							< 0,001
Nenhuma	1.036	39,0 (36,0–42,2)	550	24,8 (22,1–27,7)	8	1,0 (0,4–2,5)	
Uma	840	36,5 (33,4–39,7)	792	24,8 (22,1–27,7)	30	27,2 (25,5–29,1)	
Dois ou mais	595	24,5 (22,1–27,0)	1.846	60,6 (55,9–65,0)	532	95,1 (92,1–97,0)	
Principais doenças crônicas							< 0,001
Hipertensão	642	28,1 (25,1–31,4)	1.787	56,6 (51,6–61,4)	510	84,3 (79,9–87,9)	
Dislipidemia	367	14,4 (12,5–16,6)	1.036	31,6 (28,5–34,9)	338	57,8 (51,8–63,6)	
Artrite, artrose ou reumatismo	293	12,4 (10,4–14,6)	896	26,5 (23,2–30,1)	306	51,3 (44,8–57,7)	
Depressão	281	12,2 (10,5–14,2)	784	24,5 (21,5–27,9)	277	47,3 (40,9–53,9)	
<i>Diabetes mellitus</i>	154	5,4 (4,5–6,5)	653	21,1 (17,6–25,0)	270	41,6 (36,6–46,8)	
Doenças do coração	99	3,4 (2,4–4,7)	300	9,9 (8,1–12,1)	198	33,3 (27,0–40,3)	
Doença pulmonar crônica	210	8,4 (6,9–10,1)	401	10,7 (9,0–12,6)	121	18,5 (14,4–23,5)	
Acidente vascular cerebral	29	1,4 (0,8–2,2)	111	3,3 (2,4–4,4)	60	8,7 (6,2–12,1)	
Outras doenças	396	15,1 (12,5–18,2)	760	23,7 (19,7–28,3)	223	38,7 (31,8–46,2)	
Atendimento em emergência (sim) ^d	550	19,3 (16,8–22,1)	1.004	26,1 (22,9–29,6)	236	39,4 (34,0–45,2)	< 0,001
Hospitalização (sim) ^d	203	7,9 (6,5–9,5)	383	10,8 (8,8–13,2)	113	19,9 (15,4–25,3)	< 0,001

^a Valor de n não ponderado.

^b Consumo de álcool considerado positivo para relato acima de uma vez por mês.

^c Relato de prática de exercício físico ou esporte nos três meses anteriores à entrevista.

^d Autorrelato referente ao período de 12 meses anteriores à entrevista.

Fonte: PNAUM – Serviços, 2015.

fluoxetina e ibuprofeno, pertencentes à relação de itens potencialmente inapropriados para uso em idosos, conforme critério Beers³.

Os resultados dos modelos logísticos univariados e múltiplos para os preditores de polifarmácia estão apresentados na Tabela 4. Indivíduos com plano privado de saúde apresentaram 1,6 vezes mais chance de estar em polifarmácia do que aqueles que não a possuíam. A polifarmácia foi significativamente associada à faixa etária, sendo maior em idosos acima de 65 anos (OR 1,95 para pessoas com idade entre 45 e 64 anos e OR 2,43 para a faixa etária de 65 anos ou mais). Houve associação entre polifarmácia e autopercepção de saúde, sendo esta associação inversamente proporcional à piora da autopercepção (nem ruim nem boa OR 1,82; IC95% 1,40–2,38; ruim/muito ruim OR 2,91, IC95% 1,93–4,38), ao relato de ter atendimento em serviço de emergência (OR 1,59; IC95% 1,19–2,11) e à presença de doenças crônicas, sendo a maior associação verificada em indivíduos hipertensos (OR 3,49; IC95% 2,43–5,21). A força da associação entre as regiões do país e a polifarmácia foi variável, e residir na região Sul apresentou maior chance (5,8 vezes maior) que na região Norte.

Tabela 3. Medicamentos mais utilizados pelos usuários em polifarmácia^a dos serviços de atenção primária em saúde, segundo classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – Serviços, 2015.

Medicamentos	Código ATC (5 nível) ^b	n ^c	% (IC95%)
Sinvastatina	C10AA01	224	35,7 (29,9–42,0)
Losartana	C09CA01	213	34,0 (26,9–41,8)
Omeprazol	A02BC01	200	33,6 (28,3–39,4)
Ácido acetilsalicílico	N02BA01	175	26,5 (20,3–33,7)
Metformina	A10BA02	161	24,8 (18,1–33,0)
Hidroclorotiazida	C03AA03	159	23,5 (16,8–31,9)
Enalapril	C09AA02	101	15,8 (10,9–22,3)
Atenolol	C07AB03	101	15,0 (10,3–21,5)
Captopril+diurético	C09BA01	65	12,2 (7,0–20,5)
Fluoxetina ^d	N06AB03	64	12,2 (9,3–15,9)
Glibenclamida	A10BB01	67	11,4 (7,7–16,5)
Captopril	C09AA01	61	11,3 (8,0–15,7)
Clonazepam ^d	N03AE01	60	11,2 (8,9–13,9)
Dipirona	N02BB02	50	10,0 (6,5–15,2)
Ibuprofeno ^d	C01EB16	52	9,7 (7,1–13,2)
Propranolol	C07AA05	52	8,8 (6,2–12,5)
Paracetamol	N02BE01	58	8,7 (6,6–11,3)
Furosemida	C03CA01	55	8,7 (6,8–11,0)
Amlodipina	C08CA01	64	8,5 (5,6–12,8)
Losartana+diurético	C09DA01	41	8,3 (4,0–16,3)
Diazepam ^d	N05BA01	40	7,4 (3,9–13,6)
Diclofenaco	M01AB05	30	6,8 (4,6–10,1)
Amitriptilina ^d	N06AA09	48	6,6 (4,5–9,7)
Metformina+sulfoniluréia	A10BD02	24	6,0 (2,0–17,1)
Atenolol+tiázidas	C07BB03	33	5,3 (2,4–11,5)

^a Uso de cinco medicamentos ou mais.

^b Classificação de acordo com WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology– Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index 2016.

^c Valor de n não ponderado.

^d Medicamentos potencialmente inapropriados para uso em pessoas acima de 65 anos, conforme critérios Beers. In Fick et al., 2003.

Fonte: PNAUM – Serviços, 2015.

Tabela 4. Fatores associados (*odds ratio*) à polifarmácia em usuários dos serviços de atenção primária em saúde. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos – Serviços, 2015.

Variável	Univariado			Múltiplo*		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Intercepto	–	–	–	0,004	0,002–0,008	< 0,001
Sexo						
Masculino	–	–	–			
Feminino	1,266	0,954–1,680	0,103			
Faixa etária (anos)						
18–44	–	–	–	–	–	–
45–64	5,279	3,499–7,964	< 0,001	1,946	1,275–2,970	< 0,001
≥ 65	7,316	4,904–10,914	< 0,001	2,428	1,541–3,825	< 0,001
Escolaridade						
Superior	–	–	–			
Médio	1,131	0,603–2,121	0,702			
Fundamental completo	2,069	1,051–4,071	0,036			
Fundamental incompleto	3,176	1,768–5,706	< 0,001			
Analfabeto	4,296	2,177–8,474	< 0,001			
Estado civil						
Solteiro	–	–	–			
Casado/união estável	2,202	1,572–3,084	< 0,001			
Outros	4,119	2,804–6,049	< 0,001			
Classe econômica						
A ou B	–	–	–			
C	1,072	0,764–1,504	0,686			
D ou E	1,143	0,717–1,823	0,574			
Possui plano de saúde						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	2,004	1,582–2,538	< 0,001	1,602	1,125–2,278	0,009
Hipertensão arterial sistêmica						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	6,633	4,765–9,234	< 0,001	3,496	2,345–5,211	< 0,001
Diabetes mellitus						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	4,177	3,226–5,408	< 0,001	2,297	1,753–3,009	< 0,001
Depressão						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	3,725	3,002–4,623	< 0,001	2,381	1,862–3,044	< 0,001
Artrite						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	4,052	3,179–5,163	< 0,001	1,736	1,314–2,295	< 0,001
Autopercepção da saúde						
Boa/Muito boa	–	–	–	–	–	–
Nem ruim/nem boa	2,871	2,289–3,602	< 0,001	1,823	1,400–2,375	< 0,001
Ruim/Muito ruim	6,244	4,525–8,615	< 0,001	2,912	1,935–4,380	< 0,001
Região do país						
Norte	–	–	–	–	–	–
Centro-Oeste	2,820	1,359–5,851	0,005	2,304	1,096–4,844	0,027
Nordeste	3,542	1,814–6,913	< 0,001	2,767	1,358–5,638	0,005
Sudeste	3,648	1,894–7,024	< 0,001	2,621	1,266–5,430	0,010
Sul	8,829	4,867–16,015	< 0,001	5,815	3,133–10,794	< 0,001
Atendimento de emergência						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	2,144	1,688–2,722	< 0,001	1,592	1,198–2,114	< 0,001
Hospitalização						
Não	–	–	–	–	–	–
Sim	2,346	1,718–3,204	< 0,001			

*Teste Hosmer–Lemeshow = 0,4228.

Fonte: PNAUM – Serviços, 2015.

DISCUSSÃO

A prevalência de polifarmácia verificada no presente estudo (9,4% IC95% 7,8–12,0) foi semelhante à da atenção primária na Alemanha (10,0%)¹² e inferior aos 20,8% em adultos atendidos pela atenção primária na Escócia¹³. A polifarmácia em pessoas acima de 65 anos (18,1%) foi superior aos 11,0% em idosos de áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família na cidade de Recife/Pernambuco²¹, mas inferior ao encontrado em outros estudos: 28,0% em idosos em Goiânia²⁷, 32,7% entre aposentados do Rio de Janeiro²⁴, 36% em idosos no município de São Paulo⁸ e 35,8% em idosos norte-americanos²².

Estudos sobre polifarmácia no âmbito da atenção primária, incluindo população geral, são escassos^{12,13,19}. Considerando o processo de envelhecimento populacional e evidências sobre a relação entre aumento da idade e número de medicamentos prescritos, é importante que, no processo de cuidado em saúde, os profissionais assegurem a qualidade da farmacoterapia, evitando-se o uso exacerbado de múltiplos fármacos^{7,13,15}. A polifarmácia tem sido associada a desfechos negativos em saúde, aumento da morbimortalidade, redução da qualidade de vida dos indivíduos, especialmente em idosos, e aumento dos custos da atenção, com impacto para as pessoas e os sistemas de saúde⁷.

Nos últimos anos houve aumento expressivo da polifarmácia geriátrica. Esse grupo normalmente possui elevado índice de comorbidades, alto risco para prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados e são mais suscetíveis à perda de doses ou erros de administração, o que compromete a adesão ao tratamento^{7,20}. Além disso, apresentam estado nutricional muitas vezes comprometido e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao processo de envelhecimento. Essas características justificam a maior vulnerabilidade dos idosos à ocorrência de eventos adversos, redução de eficácia terapêutica e risco aumentado de interações medicamentosas^{8,20,21,27}. Estudos observacionais têm evidenciado uma forte relação entre o uso de medicamentos potencialmente perigosos e desfechos em saúde desfavoráveis, tais como EAM (delírio, sedação, hemorragias gastrointestinais, quedas e fraturas), hospitalização e morte².

Apesar de a maioria dos estudos investigar a polifarmácia em idosos, o presente estudo mostrou uma importante associação entre a faixa etária de 45 a 64 anos e o uso de cinco ou mais medicamentos. Estes dados precisam ser mais bem compreendidos para direcionar as políticas públicas e qualificar o cuidado na atenção primária. O modelo uma doença – uma terapia medicamentosa é uma abordagem inadequada frente à epidemia do uso de medicamentos no século 21. Conforme destacado por Bjerrum et al.⁴, a implantação de estratégias de informação para médicos generalistas sobre os padrões de prescrição no âmbito da atenção primária pode melhorar esta prática e reduzir a polifarmácia, qualificando o cuidado em saúde.

As variáveis sexo, classe econômica, situação conjugal e escolaridade apresentaram-se como condições menos relevantes na determinação do consumo de múltiplos fármacos na atenção primária do SUS. Loyola Filho, Uchoa e Lima-Costa¹⁴ destacaram que apenas estudos pontuais identificaram relação entre maior escolaridade, viuvez e polifarmácia. Com relação ao sexo, a maioria dos inquéritos nacionais e internacionais^{4,8,9,14,27} apontam que as mulheres procuram mais os serviços de saúde e que condições inerentes ao seu papel reprodutivo, como a gravidez e a contracepção, podem explicar uma maior utilização de medicamentos^{14,15}. Entretanto, o presente estudo não observou associação entre sexo e polifarmácia. Corroboram com este resultado o estudo de O'Dwyer et al.²² em população acima de 40 anos na Irlanda, que também não encontrou essa associação entre polifarmácia e sexo feminino.

À semelhança de outros estudos nacionais^{8,21}, indivíduos com plano privado de saúde apresentaram maior chance de polifarmácia. Eles possuem maior acesso a consultas com especialistas, ampliando a variedade de prescrições²⁸. De acordo com Neves et al.²¹, médicos da Estratégia Saúde da Família normalmente prescrevem itens das listas padronizadas pelo SUS, a fim de possibilitar a obtenção gratuita dos medicamentos. Essa prática reduz a amplitude do arsenal terapêutico e, conseqüentemente, o número médio de medicamentos prescritos por paciente.

A autoavaliação de saúde como regular e ruim/muito ruim, observada por outros inquéritos^{8,14,15,21}, mostrou associação positiva com a polifarmácia. De acordo com Carvalho et al.⁸, esses achados são consistentes porque é óbvia a conexão entre problema de saúde e uso de medicamentos. Esses resultados são reforçados pela associação também verificada para atendimento em serviço de emergência, o que pode estar relacionado a uma pior situação de saúde. Além disso, Mira et al.¹⁹ identificaram que 5% dos erros de utilização em pacientes polimedcados ocasionaram graves consequências, requerendo busca por serviços de emergência ou hospitalização.

A associação entre autorrelato de hipertensão, *diabetes mellitus*, depressão, doenças reumáticas e polifarmácia está em consonância com outros estudos nacionais e internacionais^{4,8,15,24}. Essas são condições prevalentes no país, especialmente na população idosa, cujo controle e tratamento pressupõem o uso de medicamentos. Há coerência entre os 25 medicamentos mais utilizados pelos indivíduos polimedcados e as doenças autorreferidas. A hipertensão, corroborando outros estudos^{8,21}, foi a condição crônica mais frequente e apresentou a associação mais intensa com polifarmácia.

A maior prevalência de medicamentos do aparelho cardiovascular (grupo C da ATC) na população polimedcada corrobora com Charlesworth e colaboradores³, que observaram relação entre as classes de antihipertensivos, estatinas e antidiabéticos e o aumento na prevalência do uso de medicamentos em idosos americanos. Qato et al.²³ observaram um aumento estatisticamente significativo da prescrição de estatinas nos Estados Unidos, atingindo 46,2% das pessoas acima de 65 anos, em 2011. Evidências sobre o uso clínico das estatinas são controversas, com estudos retratando sua utilidade em reduzir a morbimortalidade e outros demonstrando seu potencial prejuízo¹¹.

O elevado uso de omeprazol no presente estudo pode ser explicado, conforme Carvalho et al.⁸, pela prescrição profilática e nem sempre racional de produtos para a redução da acidez gástrica. Muitas vezes, uma reação adversa pode ser interpretada como nova entidade clínica, sendo tratada com novo medicamento, o que constitui uma cascata iatrogênica⁸. Bjerrum et al.⁴ destacam que alguns autores consideram a polifarmácia um "experimento não controlado", pois a maioria dos indivíduos possuem uma combinação única de fármacos e, portanto, requerem atenção individualizada e conciliação terapêutica.

Dentre os medicamentos mais utilizados pelo grupo polifarmácia, merece destaque a identificação de cinco itens (amitriptilina, clonazepam, diazepam, fluoxetina e ibuprofeno) pertencentes à relação de medicamentos potencialmente inapropriados para uso em idosos, conforme critério Beers³. Estes resultados são muito relevantes ao se considerar que a faixa etária acima de 65 anos esteve associada à maior chance de polifarmácia no âmbito da atenção primária do SUS. O critério Beers é uma importante medida de qualidade dos cuidados em saúde na população idosa, devendo ser incorporado em sistemas de registro eletrônico para apoiar o processo de prescrição e identificar situações em que alternativas não farmacológicas seriam mais adequadas^{2,3}.

A polifarmácia variou conforme as regiões do país, sendo a maior intensidade de associação registrada nas regiões Sul e Sudeste. Estes resultados podem ser explicados pela característica da população amostrada, pois os indivíduos dessas regiões apresentaram maior prevalência de comorbidades. Além disso, os estados das referidas regiões apresentam maior cobertura de assistência médica privada, variável preditora de polifarmácia no presente estudo¹⁸.

Como destacam Rozenfeld et al.²⁴, a polifarmácia nem sempre é um evento evitável. Doenças crônicas de alta prevalência, como a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*, normalmente são tratadas por meio da associação de fármacos. A revisão dos medicamentos e a potencial desprescrição devem ser avaliadas, principalmente por médicos generalistas ou farmacêuticos, a fim de personalizar o tratamento em pessoas com multimorbidade ou vulnerabilidade específica. Além disso, é importante o monitoramento para a potencial ocorrência de interações medicamentosas¹³. Conforme Secoli et al.²⁶, a avaliação de esquemas

terapêuticos múltiplos, especialmente em idosos, possibilita a identificação e suspensão de associações com interações medicamentosas potenciais, no intuito de minimizar os danos e qualificar o uso dos fármacos. Protocolos e diretrizes para o manejo das doenças crônicas mais prevalentes devem contemplar, além das indicações de tratamento, recomendações sobre situações onde a desprescrição pode ser adotada.

Há evidências do efeito da educação de profissionais prescritores, com ênfase no estímulo a práticas preventivas, sobre a adesão à terapia e qualidade do uso dos medicamentos²⁵. Mira et al.¹⁹ verificaram que apenas 32,5% dos pacientes atendidos pela atenção primária na Espanha foram questionados pelos médicos sobre medicamentos prescritos por outros profissionais. Nesse estudo, o uso incorreto de medicamentos foi associado a: sentimento de não ser adequadamente ouvido, a perda de confiança na relação com o médico, a ocorrência de prescrições simultâneas por diversos profissionais especialistas e incoerências entre as informações repassadas pelos diferentes profissionais.

Serviços de acompanhamento farmacêutico, com consultas para desenvolver planos de cuidado, resolver os problemas relacionados aos medicamentos e fornecer acompanhamento oportuno, com foco na aquisição de habilidades e competências para a corresponsabilização, podem melhorar a adesão à terapia medicamentosa e, conseqüentemente, os resultados clínicos. A adoção de estratégias para o autorregistro de todos os medicamentos utilizados pelos indivíduos, incluindo plantas medicinais, medicamentos isentos de prescrição e suplementos alimentares, pode contribuir para o aprimoramento da anamnese clínica, reduzindo o viés de memória⁶.

O presente estudo possui algumas limitações. Por se tratar do primeiro estudo de abrangência nacional sobre polifarmácia em usuários de serviços de saúde, há diferenças metodológicas e entre as populações dos estudos utilizados para a discussão dos dados, o que restringe a comparação direta. Outra limitação refere-se ao conceito de polifarmácia adotado, analisada apenas como o uso concomitante de múltiplos fármacos. Não foram verificados os motivos para a prescrição dos medicamentos, a fim de possibilitar a avaliação sobre a pertinência do uso de cada medicamento. Além disso, os dados apresentados podem estar subestimados por restrições de memória, pois tanto os medicamentos como as doenças foram autorreferidas pelos usuários. Por se tratar de um estudo transversal, não se pode estabelecer a temporalidade dos fatores associados.

Em detrimento às limitações apresentadas, os resultados apontam um elevado índice de polifarmácia, especialmente na população idosa, que precisa ser mais bem compreendido pelos gestores e equipes multiprofissionais de saúde. A necessidade crescente de diminuir complicações evitáveis e prevenir os erros serve como um catalisador significativo para incentivar o uso de práticas seguras, baseadas em evidências. De acordo com Bjerrum et al.⁴, programas destinados a reduzir problemas associados à polifarmácia são mais efetivos quando desenvolvidos para subgrupos de pacientes com risco aumentado. No processo de cuidado em saúde, o estabelecimento de corresponsabilidade e vínculos solidários com pacientes e seus familiares contribuem para o fortalecimento da segurança do paciente¹⁷.

Concluindo, a polifarmácia é uma realidade na população atendida no âmbito da atenção primária em saúde no SUS. As recentes alterações epidemiológicas, com o aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, das doenças crônicas, tem alterado a perspectiva sobre o uso de múltiplos fármacos no cuidado em saúde. Considerando o importante papel do fornecimento público de medicamentos no Brasil, o presente estudo fornece subsídios para o aprimoramento das práticas de prescrição e utilização destes insumos. Atividades para aumentar a segurança do uso de medicamentos, nas subpopulações com maior chance de polifarmácia, tem potencial para reduzir eventos adversos preveníveis, especialmente em idosos.

O número de medicamentos prescritos deve considerar as reais necessidades de cada indivíduo e a análise do balanço entre potenciais benefícios e riscos. O principal desafio para qualificar a atenção em saúde é garantir que a prescrição de múltiplos medicamentos seja

apropriada e segura. A avaliação regular dos esquemas terapêuticos, com foco na adesão, adequação às preferências individuais e identificação de riscos pode minimizar danos e maximizar os benefícios pretendidos. Capacitação continuada de profissionais, trabalho de equipes multidisciplinares e educação da população são estratégias necessárias para qualificar o uso dos medicamentos e fortalecer a Política Nacional de Segurança do Paciente.

REFERÊNCIAS

1. Álvares J, Alves MCGP, Escuder MML, Almeida AM, Izidoro JB, Guerra Junior AA, et al. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos: métodos. *Rev Saude Publica*. 2017;51 Supl 2:4s. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007027>
2. American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>
3. American Geriatrics Society. 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>
4. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(3):197-202. <https://doi.org/10.1007/s002280050445>
5. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(9):901-10. <https://doi.org/10.1002/pds.1984>
6. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S2468>
7. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109-16. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>
8. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(4):817-27. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013>
9. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Med Sci*. 2015;70(8):989-95. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv013>
10. Donabedian A. An introduction to quality assurance in health care. New York: Oxford University Press; 2003
11. Finegold JA, Shun-Shin MJ, Cole GD, Zaman S, Maznyczka A, Zaman S, et al. Distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. *Open Heart*. 2016;3(1):e000343. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000343>
12. Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1206-13. <https://doi.org/10.1002/pds.1841>
13. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
14. Loyola Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2006;22(12):2657-67. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200015>
15. Macovic-Pecovik V, Skrbic R, Petrovic A, Vlahovic-Palcevski V, Mrak J, Bennie M et al. Polypharmacy among the elderly in the Republic of Srpska: extent and implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(5):609-18. <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1115347>
16. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):1049-1053. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000050>
17. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 529, de 01 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *Diário Oficial Uniao*. 2 abril 2013 [citado 10 mar 2016]; Seção I:43. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html

18. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Saúde Suplementar. Caderno de informação da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos. Rio de Janeiro: ANS; 2014 [citado 11 mar 2016]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Cadernoinformacao_saude_suplementar/2014_mes06_caderno_informacao.pdf
19. Mira JJ, Orozco-Beltrán D, Pérez-Jover V, Martínez-Jimeno L, Gil-Guillén VF, Carratala-Munuera C, et al. Physician patient communication failure facilitates medication errors in older polymedicated patients with multiple comorbidities. *Fam Pract*. 2013;30(1):56-63. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms046>
20. Mukete BN, Keith C, Ferdinand MD, FACC FAHA. Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(1):10-8. <https://doi.org/10.1111/jch.12624>
21. Neves SJF, Marques APO, Leal MCC, Diniz AS, Medeiros TS, Arruda IKG. Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(4):759-68. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003768>
22. O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, McCarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010505. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010505>
23. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):473-82. <https://doi.org/10.001/jamainternmed.2015.8581>
24. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acúrcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(1):34-43. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892008000100005>
25. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007768.pub3>
26. Secoli SR, Danzi NJ, Lima FFF, Lorenzi Filho G, Cesar LAM. Interações medicamentosas em pacientes coronariopatas. *Rev Bras Cardiol*. 2012 [citado 10 mar 2016];25(1):11-8. Disponível em: http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/v25n1_1.pdf
27. Silveira EA, Dalastra L, Pagotto V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):818-29. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040002>
28. World Alliance for Patient Safety, The Research Priority Setting Working Group. Summary of The Evidence on Patient Safety: implications for research. Geneva: WHO; 2008 [citado 25 fev 2017]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43874/1/9789241596541_eng.pdf
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index 2016. Oslo; 2016 [citado 10 mar 2016]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Financiamento: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS – Processo 25000.111834/2, Descentralização de Recursos do FNS).

Contribuição dos Autores: Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e planejamento do estudo. RCRMN contribuiu na análise, interpretação dos dados e redação da versão final do manuscrito. ICG contribuiu na análise e interpretação dos dados. JA, FAA e AAG Jr. coordenaram a pesquisa e contribuíram na discussão da estrutura do artigo e redação da versão final do manuscrito. MRS, EAC, OMS, SNL, KSC, MGOK, IAG contribuíram na discussão da estrutura do artigo, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do manuscrito. Todos os autores declaram ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Conflito de Interesses: KSC declara conflito de interesses por ser ex-dirigente no Ministério da Saúde, órgão financiador da pesquisa. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

APÊNDICE B - Segundo Artigo - Statin use in Brazil: findings and implications

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, 2018
 https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1451312
 Article ST-0767.R1/1451312
 All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted



ORIGINAL ARTICLE



Statin use in Brazil: findings and implications

R. C. R. M. do Nascimento^{a,b}, A. A. Guerra Jr.^{b,c}, J. Alvares^{b,c}, I. C. Gomes^d, B. Godman^{e,f,g}, M. Bennie^e,
 A. B. Kurdi^e and F. A. de Acurcio^{b,c}

^aPost-graduated Program of Medicines and Pharmaceutical Assistance, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ^bSUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Brazil; ^cDepartment of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ^dFaculdade de Ciências Médicas, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ^eStrathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK; ^fDivision of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ^gHealth Economics Centre, Liverpool University Management School, Liverpool, UK

ABSTRACT

Introduction and objectives: Statins have become an integral part of treatment to reduce cardiac events in patients with cardiovascular disease. However, their use within the public healthcare system in Brazil is unknown. Consequently, we sought to determine and characterize statin use in primary healthcare delivered by the public health system (SUS) in Brazil and evaluate associated patient factors to improve future use.

Methods: Cross-sectional study with a national representative sample from five Brazilian regions, derived from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines using a multi-stage complex sampling plan. Patients over 18 years old were interviewed from July 2014 to May 2015. The prevalences of statin use and self-reported statin adherence were determined amongst medicine users. The associations between statin use and sociodemographic/health condition variables were assessed using logistic regression.

Results: A total of 8803 patients were interviewed, of whom 6511 were medicine users. The prevalence of statin use was 9.4% with simvastatin (90.3%), atorvastatin (4.7%) and rosuvastatin (1.9%) being the most used statins. Poor adherence was described by 6.5% of patients. Statin use was significantly associated with age ≥ 65 years old, higher educational level, residence in the South, metabolic and heart diseases, alcohol consumption and polypharmacy.

Conclusions: This is the first population based study in Brazil to assess statin use in SUS primary healthcare patients. Addressing inequalities in access and use of medicines including statins is an important step in achieving the full benefit of statins in Brazil, with the findings guiding future research and policies.

ARTICLE HISTORY

Received 6 December 2017
 Revised 22 February 2018
 Accepted 8 March 2018

KEYWORDS

Cardiovascular diseases; hypercholesterolemia; statins; pharmaceutical services; primary healthcare; drug utilization; Brazil

Introduction

Chronic, non-communicable diseases (NCDs) are one of the major health and development challenges of the 21st century with appreciable burden across countries^{1,2}. The burden of NCDs is predicted to increase with aging populations, urbanization and globalization of risk factors^{1,3,4}. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of NCD deaths worldwide, with the total annual number of NCD deaths projected to increase to 52 million by 2030¹.

In view of the rising prevalence of NCDs, and their impact on morbidity and mortality, the Pan American Health Organization (PAHO) drew up a Plan of Action for 2013 to 2019. The objective is to prevent and control NCDs in view of their growing burden⁵, which is in line with the Sustainable Development Goal for NCDs proposed by the World Health Organization (WHO)^{1,6}. Universal health coverage, including access to essential medicines, people-centered primary healthcare and social protection mechanisms are

important tools to support prevention and control of NCDs^{2,7}. Patient co-payment is a particular issue affecting adherence to medicines negatively impacting on morbidity and mortality⁸⁻¹⁰.

The constitutional right to health is guaranteed in Brazil and the implementation of the Sistema Único de Saúde (SUS), a universal coverage health system, has enabled greater access to healthcare¹¹. CVD is the main cause of hospital admissions and death in Brazil¹²⁻¹⁴. Medicines, including statins, are the cornerstone of CVD prevention and treatment^{5,15-18}. Special attention is paid to atherosclerotic disease in the Brazilian Guidelines for the prevention of CV events, with treatment of dyslipidemia comprising two major approaches: non-pharmacological and pharmacological therapy^{19,20}. Overall CVD prevention is a cost effective strategy in many scenarios, including population-based approaches and actions directed at high-risk individuals^{17,19}. Socioeconomic status is an additional factor contributing to CVD risk¹⁷. Half of CVD

CONTACT Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento ✉ recmacedo@gmail.com 📧 School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
 www.cmrojournal.com

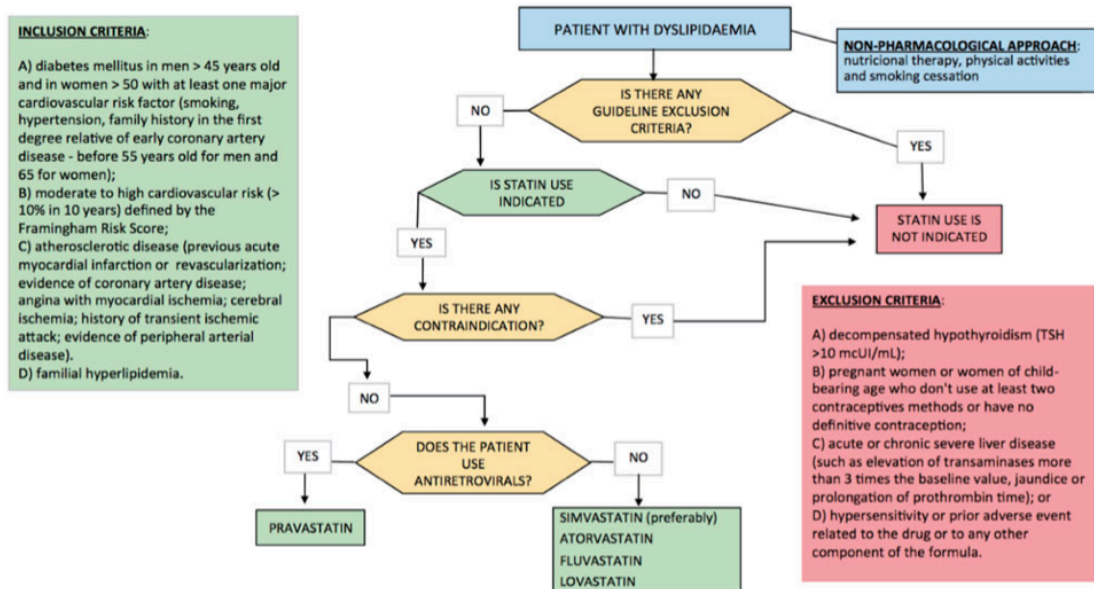


Figure 1. Use of statins for the prevention of cardiovascular events according to the Brazilian Guideline (Adapted from Brazil, 2013).

deaths before the age of 65 can be attributed to poverty, social inequalities and educational level¹². Inadequate diet, low physical activity, alcohol consumption and smoking are also more prevalent in the poorer social classes of the population^{21,22}.

Statins are the most commonly used lipid lowering medicines in clinical practice today due to the scientific evidence regarding their efficacy and relative safety^{15,17–19,23}. Whilst there may be differences between the statins, it is unclear whether these differences impact on clinical outcomes in routine clinical practice and whether one statin should be preferred over another^{23,24}. This changes when there are appreciable cost differences as seen when generic simvastatin became available^{25–28}. Within the Brazilian healthcare system, statins became available in 2002, and currently there are five statins provided by SUS: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin and simvastatin (Figure 1).

Simvastatin is the only statin included in the Basic Component of Pharmaceutical Services provided via primary healthcare services. To access simvastatin the patient needs to present a GP's or a specialist's prescription at SUS pharmacies, primary healthcare services or in private pharmacies accredited by the Popular Pharmacy Program (co-payment)^{29,1}.

The other statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and pravastatin) are provided through the Specialized Component of Pharmaceutical Services, funded by the federal and state governments²⁰. However, to access these statins without co-payment, pre-assessment is mandatory and patients need to present all the documents, examinations and forms established by the Brazilian guidelines²⁰. Whilst access to statins has been progressively facilitated with the inclusion of simvastatin through primary healthcare services and SUS pharmacies, there are concerns about their availability and usage³⁰.

Long-term adherence to statins is currently sub-optimal across countries^{31,32}, and needs to be addressed to reduce CVD morbidity and mortality^{33–35}. Consequently, knowledge of medicine use in the real world is essential to develop pertinent healthcare strategies in high priority areas such as NCDs³⁶.

To appraise current access to, and rational use of medicines in primary healthcare settings, the first National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM–Services) was conducted in Brazil³⁷ from 2014 to 2015. As part of PNAUM–Services, this study aimed to quantify current statin use in SUS primary healthcare services and to characterize patient factors associated with their consumption. Based on a literature review^{12,38,39}, we believe this is the first population based study in Brazil to assess the profile of statin use in primary healthcare services. The findings will guide future policies in Brazil to improve the management of patients with NCDs, including dyslipidemia.

Methods

The study data was extracted from the PNAUM–Services database. All the methodological procedures adopted in the planning and execution of the PNAUM–Services have been reported previously³⁷. Briefly, the PNAUM was a cross-sectional, exploratory and evaluative study, with a national representative sample from the five Brazilian regions, using a three multi-stage complex sampling plan including cities, primary healthcare services and patients (Figure 2). The sample sizes adopted in each region were: 60 cities, 300 health services and 1800 patients.

Patients over 18 years old were recruited and interviewed in primary healthcare services, from July 2014 to May 2015, using a specific structured questionnaire designed for the survey³⁷.

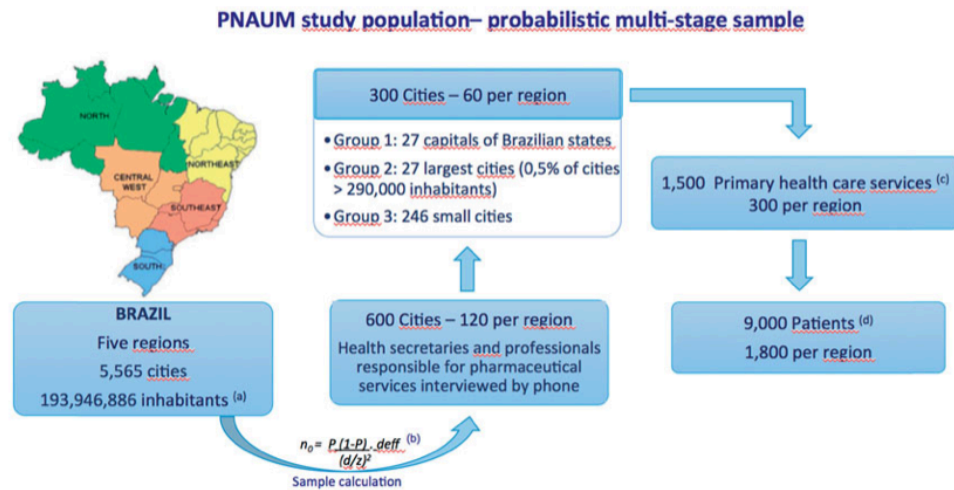


Figure 2. Sampling plan of the Brazilian Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines – PNAUM–Services, 2015. ^aPopulation estimated for 2014 by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). ^b $p = .50$ is the ratio of elements to be estimated as it leads to greater sample size; $z = 1.96$ is the normal curve value reduced to the 95% level of confidence; *deff* is the design effect and *d* is the percentage sampling error. ^cPrimary healthcare services were randomly selected from the National Registration of Health Establishments (CNES). ^dThe average of GP appointments in the period spanned from July 2013 to May 2014 was adopted to estimate the number of patients to be interviewed in each service.

Personal information, including sociodemographic data (sex, age, ethnicity, marital status, educational level, economic class, region of country and private health insurance) and lifestyle characteristics (alcohol use, smoking, frequency of physical activity in the three previous months and diet) were collected from all respondents. The Brazilian criteria were adopted to classify the economic classes into five strata: A, B, C, D and E³⁹. This is a measuring system that estimates the socioeconomic level of a household, based on several attributes and characteristics (consumer goods, monthly servants, education level and public utility services such as piped water).

Regarding health conditions and use of medicines, patients were asked about what chronic diseases they have; any emergency care and hospitalization in the preceding 12 months; and any medicine use in the 30 days prior to the interview date. To ensure greater accuracy, interviewers asked patients to present the prescriptions and/or packages of medicines they were currently taking, when available. Patients were further asked about how long they have been taking each medicine, how they accessed the medicines the last time they required them (free of charge, co-payment, private pharmacies or others) and if there was any difficulty in accessing their medicines.

Patients who reported the use of at least one medicine were divided into two strata, statin users and statin non-users, according to whether they used statins or not. The medicines were classified in accordance with the fifth level of the Anatomical Therapeutic Chemical index (ATC)⁴⁰. Polypharmacy was defined as the use of five or more medicines per patient, in line with other published studies^{41–44}. Self-reported adherence to statins was assessed by asking patients whether they missed any dose in the 7 days prior to the interview in accordance with previous studies^{45–47}. Patients who reported missing at least one dose of a statin in the past 7 days were classified as having poor adherence.

The associations between statin use and sociodemographic variables (sex, age, marital status, educational level, economic class, having health insurance, residence region), lifestyle (alcohol consumption, smoking, physical activity) and indicators of health conditions (self-perception of health, number and main chronic diseases self-reported, emergency care and hospitalization) were assessed. Proportions were presented with respective 95% confidence intervals (CIs), and numeric variables as mean \pm standard deviation.

For group comparison, Pearson's chi-square test with Rao–Scott correction was adopted, considering a significance level of 5.0%. The association between statin use and co-variables was evaluated using logistic regression models. Univariate models were used to select variables to be included in the multivariate model, using a p value $\leq .20$ as a cut-off point. The Backward method⁴⁸ was adopted to obtain the final model, which contained only those variables with a p value $< .05$. The adjustment quality was verified by the Hosmer–Lemeshow test. Data were analyzed using the program R version 3.2.1, with the survey package.

The survey was approved by the National Research Ethics Committee (CONEP), under Opinion no. 398,131/2013. All participants gave written informed consent for the interview, data collection and analysis.

Results

A total of 8803 patients were interviewed in 1305 primary healthcare services located in 272 Brazilian cities. Out of these, 6511 patients (76.2%) reported medicine use in the 30 days prior to the interview. The prevalence of statin use was 9.3% ($n = 603$).

The majority of the statin users were female (77.8%), between 45 and 64 years old (60.0%), of white skin color (53.6%), married (68.2%), with incomplete elementary education (48.7%), economic class C, with an estimated annual

Table 1. Sociodemographic characteristics of statin users in SUS primary healthcare. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines – Services, 2015.

Variables	Current statin users				p value
	Yes (n = 603)		No (n = 5908)		
	n ^a	% (95% CI)	n ^a	% (95% CI)	
Sex					.549
Female	469	77.8 (71.3–83.1)	4555	76.1 (74.3–77.8)	
Male	134	22.2 (16.9–28.7)	1917	23.9 (22.2–25.7)	
Age (years)					<.001
18–44	54	9.6 (6.5–14.0)	2817	45.6 (43.0–48.3)	
45–64	353	60.0 (52.7–66.9)	2146	37.6 (35.7–39.5)	
≥65	196	30.4 (25.3–36.0)	891	16.8 (14.9–18.8)	
Skin color/ethnicity					<.001
White	308	53.6 (45.5–61.5)	2146	40.9 (37.2–44.6)	
Brown	253	41.0 (33.6–48.9)	3163	49.8 (45.9–53.7)	
Black	39	5.2 (3.5–7.5)	517	7.8 (6.4–9.6)	
Yellow	1	0.2 (0.0–1.7)	46	1.3 (0.6–2.9)	
Indigenous	0	–	22	0.3 (0.1–0.6)	
Marital status					<.001
Single	68	8.4 (6.0–11.5)	1406	20.3 (18.8–22.0)	
Married/common-law marriage ^b	376	68.2 (62.5–73.4)	3640	65.1 (63.1–67.2)	
Others	159	23.5 (18.6–29.1)	862	14.5 (13.1–16.0)	
Education level					<.001
Illiterate	95	16.3 (11.2–23.3)	553	10.7 (8.7–13.1)	
Incomplete elementary school	265	48.7 (41.7–55.7)	2245	42.5 (39.1–46.0)	
Elementary school	80	12.0 (9.0–15.8)	755	12.7 (10.6–15.0)	
High school	130	17.8 (14.1–22.1)	1923	28.2 (26.1–30.4)	
≥Higher education	33	5.2 (3.5–7.6)	432	6.0 (5.1–7.0)	
Economic class ^c					.771
A/B	97	16.0 (10.5–23.6)	975	15.0 (12.9–17.4)	
C	344	52.5 (46.1–58.8)	3446	54.7 (51.5–57.9)	
D/E	161	31.5 (24.4–39.7)	1484	30.2 (25.8–35.1)	
Country region					.001
North	40	1.4 (0.7–2.7)	1046	5.4 (4.2–7.0)	
Northeast	105	25.6 (16.9–36.8)	1112	29.4 (22.0–38.1)	
Midwest	69	3.3 (1.6–6.5)	1031	5.8 (4.1–8.1)	
Southeast	136	32.2 (20.6–46.6)	1282	33.6 (25.8–42.3)	
South	253	37.5 (25.4–51.4)	1437	25.8 (19.3–33.6)	
Private health insurance (yes)	72	12.4 (8.1–18.5)	532	9.9 (7.2–13.4)	.169

^aUnweighted n value.

^bAccording to Brazilian Law 10,406/2002, common-law marriage between man and woman is defined as a family entity, configured in the public coexistence, continuous and lasting and established with the purpose of family formation.

^cAccording to the Brazilian Criteria 2015 and social class distribution update for 2016, available at: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.

household income of R\$25,980.00 (US\$9226.00) (52.5%), lived in the South region (37.5%) and did not have private health insurance (87.6%) (Table 1).

Regarding self-reported lifestyle and health characteristics, 17.0% of statin users consumed alcohol more than once a month, 14.4% were smokers, 30.8% reported physical activities in the 3 months prior to the interview and 77.4% reported adopting a diet with fat reduction (Table 2). Accessing emergency care was reported by 21.8% and 9.6% required hospitalization in the year prior to the interview.

The self-perception of health was neither good nor bad for 48.1% and very good/good for 40.3% of statins users. Most of the statins users reported having two or more chronic diseases (84.9%), with dyslipidemia (81.4%), hypertension (73.0%) and diabetes mellitus (36.6%) the most prevalent. The average number of medicines consumed per patient was 4.1 ± 0.41 , with the prevalence of polypharmacy at 37.0%. The most commonly used statin was simvastatin (90.3%), followed by atorvastatin (4.7%) and rosuvastatin (1.9%) (Table 3). Rosuvastatin was the only reported statin

that is not included in the National List of Essential Medicines (RENAME).

Most statin users (81.4%) reported using statins for at least 1 year, and 71.0% received information on how to use their medicines during the last dispensing.

Losartan was the most co-prescribed medicine with statins (33.2%, $n = 200$), followed by metformin (22.9% $n = 138$), omeprazole (16.9% $n = 102$), hydrochlorothiazide (14.6% $n = 88$) and enalapril (14.4% $n = 87$). When patients were asked about their statin supply, 68.1% reported getting their medicines free of charge; whereas 13.8% reported obtaining them from the Popular Pharmacy Program (10% co-payment).

Poor adherence, defined as missing at least one dose of statin in the 7 days prior to the interview, was described by 6.5% of patients. Deciding not to take the statin was indicated as the main reason for non-adherence (30.7%), followed by forgetting doses (24.1%), lack of access resulting from SUS unavailability (23.5%) and occurrence of adverse events (10.6%).

The results of the multiple logistic regression model for the predictors of statin use are presented in Table 4. The use

Table 2. Lifestyle characteristics and indicators of health conditions of the statin users in SUS primary healthcare. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines – Services, 2015.

Variables	Current statin users				p value
	Yes (n = 603)		No (n = 5908)		
	n ^a	% (95% CI)	n ^a	% (95% CI)	
Alcohol consumption (yes) ^b	9	17.0 (13.0–22.0)	1353	21.5 (19.2–24.0)	.080
Smoking (yes)	84	14.4 (10.8–19.0)	727	13.3 (11.9–14.9)	.568
Physical activity (yes) ^c	187	30.8 (25.1–37.1)	1583	26.0 (22.7–29.6)	.066
Fat reduction diet (yes)	493	77.4 (72.8–81.4)	3504	58.4 (55.1–61.5)	<.001
Self-perception of health					.006
Good/very good	253	40.3 (31.6–49.6)	3178	53.0 (50.1–55.9)	
Neither bad nor good	279	48.1 (39.7–56.6)	2193	38.0 (35.8–40.2)	
Bad/very bad	70	11.6 (7.8–17.0)	528	9.1 (7.8–10.5)	
Number of chronic diseases					<.001
None	11	2.4 (1.0–5.3)	1583	24.8 (22.6–27.2)	
One	70	12.8 (9.2–17.6)	1592	28.8 (27.1–30.6)	
Two or more	492	84.9 (79.7–88.9)	2481	46.4 (43.5–49.3)	
Chronic diseases					
Diseases of the circulatory system	456	76.6 (71.4–81.1)	2585	47.7 (44.7–50.8)	<.001
Hypertension	439	73.0 (67.8–77.7)	2500	45.9 (42.8–49.0)	
Heart diseases	153	24.1 (18.2–31.3)	444	8.1 (6.8–9.5)	
Stroke	35	4.7 (2.8–7.7)	165	2.9 (2.3–3.8)	
Metabolic diseases	523	87.6 (83.4–90.9)	1679	29.2 (26.9–31.6)	<.001
Dyslipidemia	481	81.4 (76.5–85.4)	1260	21.7 (19.7–23.8)	
Diabetes mellitus	234	36.6 (32.5–40.9)	843	15.1 (13.2–17.1)	
Others	374	62.0 (54.9–68.7)	2916	52.4 (49.0–55.7)	.001
Arthritis, arthrosis or rheumatism	222	35.8 (30.3–41.8)	1273	22.3 (19.8–25.0)	
Depression	166	25.8 (20.2–32.3)	1176	21.7 (19.1–24.5)	
Chronic pulmonary disease	75	9.8 (6.9–13.6)	657	10.7 (9.3–12.2)	
Other diseases	152	26.0 (20.7–32.0)	1227	21.5 (18.1–25.4)	
Number of drugs used					<.001
1	46	7.9 (5.5–11.1)	2515	40.7 (37.6–44.0)	
2–4	319	55.1 (47.5–62.6)	3021	52.6 (50.0–55.1)	
≥5 (polypharmacy)	238	37.0 (28.9–45.9)	372	6.7 (5.4–8.3)	
Emergency care (yes) ^d	147	21.8 (17.4–27.1)	1643	25.2 (22.9–27.7)	.164
Hospitalization (yes) ^d	67	9.6 (6.5–13.9)	632	10.7 (9.1–12.5)	.542

^aUnweighted n value.

^bAlcohol use was considered positive with a report of more than once per month.

^cReport of physical activity or sports in the 3 months preceding the interview.

^dSelf-report referring to the 12 months prior to the interview.

of statins was significantly associated with age, with elderly people almost three times more likely to take a statin (OR 2.94, 95% CI 1.72–5.04). Patients with higher education had approximately double the chance of taking statins versus those who were illiterate/had incomplete elementary school (OR 2.24, 95% CI 1.25–4.02). Residents of the South (OR 3.55, 95% CI 1.84–6.84), Northeast (OR 2.76, 95% CI 1.41–5.39) and Southeast regions (OR 2.53, 95% CI 1.26–5.08) had greater statin utilization than those in the North and Midwest regions. People with metabolic disorders, characterized by dyslipidemia and diabetes mellitus, had a 9.78-fold higher chance of taking a statin, and patients with heart disease were 1.57 times more likely to be taking a statin. Statins use was associated with the number of medicines being taken, and the greatest strength association was with polypharmacy (OR 10.08, 95% CI 6.45–15.75). Alcohol consumption above once per month, and not having attended emergency services, were also associated with statin use (OR 1.41 [95% CI 1.01–1.99%] and OR 1.87 [95% CI 1.29–2.70%], respectively). There was no statistically significant difference in adherence to statins according to access: 68.0% (95% CI 59.3–75.6) of adherent patients accessed statins free of charge in SUS pharmacies and 69.8% (95% CI 46.6–86.0) accessed statins in private pharmacies ($p = .864$).

Discussion

The prevalence of statin use in Brazilian primary healthcare in this study (9.3%) was lower than in high income countries, such as the United Kingdom (12.8% of patients)⁴⁹, and the United States (17.2% of patients)⁵⁰; but higher than seen in low middle income countries (4.9%), including China and Colombia^{51–53}. This prevalence rate may be explained by a recent longitudinal study of adults' health in Brazil (ELSA-Brazil cohort)⁵⁴ demonstrating that, according to the National guideline for CVD prevention, only a small fraction of eligible statins users are actually taking them. In addition, SUS has never developed clear guidelines for the use of statins in primary prevention⁵⁴, which may also go some way to explaining lower prevalence rates in Brazil. However, primary prevention with statins is controversial in view of the large number of patients needed to treat to prevent one cardiac event⁵⁵.

Current guidelines for CVD prevention and treatment emphasize non-pharmacological approaches including physical activity and cessation of smoking^{5,17,19,20}. In this study, among statin users, 14.4% were smokers and just 30% self-reported physical activities in the 3 months preceding the interview, without a significant statistical difference between statin users and non-users. The adoption of a fat

Table 3. Access, use and adherence to statins in the SUS primary healthcare services. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines – Services, 2015.

Variable	n ^a (603)	% (95% CI)
Statin (ATC code)^b		
Simvastatin ^c (C10AA01)	576	90.3 (84.2–94.2)
Atorvastatin (C10AA05)	21	4.7 (1.7–12.4)
Rosuvastatin ^d (C10AA07)	11	1.9 (0.9–3.9)
Pravastatin (C10AA03)	1	0.2 (0.0–1.4)
Time using statin		
<1 year	115	18.6 (14.9–22.9)
≥1 year	488	81.4 (77.1–85.1)
Access to statin		
SUS Pharmacy (free of charge)	387	68.1 (59.6–75.5)
Private Pharmacy	111	16.7 (13.5–20.5)
Popular Pharmacy ^c (co-payment)	95	13.8 (8.2–22.3)
Other	10	1.5 (0.6–4.6)
Self-reported poor adherence^e (yes)		
Causes of non-adherence		
Decision not to take the medicine	8	30.7 (18.6–46.1)
Forgotten dose	9	24.1 (12.3–41.9)
Lack of drug access ^f	15	23.5 (13.5–37.5)
Adverse events	4	10.6 (2.9–31.7)
Other	5	11.2 (4.6–24.7)

^aUnweighted *n* value.^bAccording to level five of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index⁴⁰.^cSimvastatin is available in the Popular Pharmacy Program network. The Ministry of Health fund up to 90% of the drugs price and the patient pays the difference between the product selling price and the percentage funded by the federal government.^dDrug not provided by SUS.^ePatients reported they did not take any dose of statin up to 7 days before the interview.^fPatients didn't have prescription or the statin wasn't available in SUS Pharmacies.

reduction diet was higher (77.4%), but this also represents a challenge.

Not surprisingly statin use was associated with metabolic and heart diseases as diabetes itself is an independent risk factor for CVD^{25,56,57}. Even though concerns have been raised about the potential diabetogenic effect of statin therapy, statins significantly reduce the risk for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes and continue to be recommended^{15,28,58}.

Statin use was also associated with higher schooling levels and the Brazilian region of residence, with the greatest association found in the South region. This needs to be addressed with the prevalence of NCDs, such as hypertension, diabetes and stroke higher in patients with low schooling levels (illiterate and incomplete elementary school), and the negative impact of NCDs on quality of life is greater in the lower educational level population^{13,59}. The associated factors with statin use found in this study reinforce previous studies^{13,59}, indicating that inequalities in healthcare persist in Brazil, with people with high risk of CVD not using statins. As mentioned, this needs to be urgently addressed to reduce the morbidity and mortality associated with CVD.

The use of statins was also associated with age, and elderly people were almost three times more likely to use them. Albeit elderly people face the greatest risk and burden of CVD mortality and morbidity⁶⁰, the current lack of evidence

Table 4. Associated factors (odds ratio) with statin use in SUS primary healthcare service patients according to the multiple logistic regression model. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines – Services, 2015.

Variables	OR	OR 95% CI	<i>p</i> value
Age (years)			
18–44	–	–	<.001
45–64	2.821	(1.614–4.931)	
≥65	2.943	(1.718–5.042)	
Education level			
Illiterate/incomplete elementary school	–	–	.234 ^a
Elementary school	1.370	(0.974–1.927)	
High school ^a	1.475	(1.022–2.127)	
Higher education ^a	2.237	(1.246–4.015)	
Region of residence			
North	–	–	.003
Midwest	2.227	(1.073–4.621)	
Southeast	2.533	(1.263–5.078)	
Northeast	2.760	(1.414–5.386)	
South	3.550	(1.843–6.837)	
Metabolic diseases^b			
No	–	–	<.001
Yes	9.778	(6.554–14.587)	
Heart diseases			
No	–	–	<.001
Yes	1.570	(1.112–2.218)	
Number of drugs used			
1	–	–	<.001
2–4	2.805	(1.844–4.268)	
≥5 (polypharmacy)	10.077	(6.451–15.739)	
Alcohol use			
No	–	–	.005
Yes	1.414	(1.010–1.982)	
Emergency care			
No	1.866	(1.291–2.697)	<.001
Yes	–	–	

Hosmer–Lemeshow *p* = .7197.^a*p* = .038 for high school and *p* = .007 for higher education level.^bDyslipidemia and diabetes mellitus.

substantially challenges efforts to reach optimal health decisions for the aging population, especially for CVD primary prevention⁶¹. Establishing shared decision making is crucial, balancing the benefits and the potential risks of statin use for CVD prevention involving older patients^{60,61}, especially given the level of polypharmacy found in this study. Polypharmacy is increasingly common in clinical practice, and it has been linked to negative health outcomes, increased morbidity and mortality, reduction in quality of life, and increased costs of care, with concerns for patients and healthcare systems^{41,62}. Consequently, statin users need to be regularly monitored for any occurrence of drug interactions in addition to issues of adherence, and healthcare teams need to undertake regular medication reviews in order to identify non-essential medicines and their potential de-prescription, customizing treatment in people with multimorbidity and more complex diseases, or specific vulnerability^{62,63}, to optimize the use of these and other essential medicines.

Simvastatin was the most used statin in primary healthcare patients, followed by atorvastatin and rosuvastatin. This was expected as simvastatin is the recommended statin in primary healthcare. The low use of the other statins could be related to the pre-assessment process²⁰, which can cause a delay between prescription and authorization (or not) for

dispensing the medicines. In addition, rosuvastatin is currently subject to 100% co-payment. These findings are similar to other studies where prescribing restrictions have significantly affected statin use^{27,64–66}. However, other studies focusing on the implementation of national guidelines for CVD prevention are needed to better understand these results.

Although the self-reported adherence to statin therapy in this study was higher than the average seen in other studies^{67–69}, this could be overestimated. As a result, statin adherence and persistence in Brazil needs to be better understood, especially in patients on multiple medications and where there could be concerns with affordability. This is because public supply is the only way to access medicines among low income families in Brazil^{70,71} as just 24.5% of the Brazilian population currently have private health insurance⁷². The lack of free-of-charge statins in patients may compromise family budgets and subsequent treatment persistence. However, the updating of the Popular Pharmacy Program, including statins in the “Saúde não tem preço” (“Health is priceless”) strategy, may contribute to increased adherence to treatment, and strengthen the prevention and control of CVD policy in Brazil. These will be subjects of future research since one of the key challenges in CVD prevention is to improve adherence to and persistence with drug treatment^{17,31}.

Lack of access, forgotten doses and adverse effects accounted for more than half of the reasons for non-adherence in SUS primary healthcare patients. This is in line with other studies^{4,50,68,69} in which unintentional non-adherence was dominant. The lack of access could be related to the poor availability of essential medicines in Brazilian primary healthcare. However, currently limited or no co-payment for designated statins in this study reinforce the availability of essential medicines in SUS primary healthcare services previously reported^{73,74}, highlighting that ensuring access to essential medicines is still a challenge to the Brazilian health system. According to the WHO², an 80% availability of the affordable basic technologies and essential medicines, including generics, is required to treat major NCDs in both public and private facilities, which is a global target for prevention and control of these diseases. Consequently, to achieve WHO goals it is necessary to better understand the lack of statin access where this occurs in Brazil even when these medicines are provided at no or limited costs.

This study has important strengths, but some limitations as well. The main advantage is the nationally representative sample of the population with data from health surveys constituting an acceptable approach to estimate health needs and the prevalence of specific problems in a national population^{36,72}. However, it was not possible to establish the temporality of the associated factors and the causality relation. In addition, the results were based on self-reported data which may be subject to recall bias. Furthermore, it wasn't possible to evaluate primary non-adherence because questions about adherence were addressed just to medicine users. Despite these concerns, we believe the findings are robust, providing guidance for future strategies in Brazil to reduce the morbidity and mortality associated with NCDs.

Conclusions

In Brazil, statin use was associated with age, educational level, region of residence, polypharmacy and alcohol consumption. Non-pharmacological approaches are still challenging and policies encouraging a healthy lifestyle, in addition to investments in primary healthcare, need to be strengthened to address inequalities in access and use of medicines where these exist to improve statin use. However, the average number of medicines used per person, and the association between polypharmacy and statin use, may be a concern if related to the inappropriate use of medicines. High adherence rates to statins is encouraging, but this could be overestimated. These factors need further evaluation as the rational use of medicines, as well as improving adherence to statins, are key areas to help reduce cardiovascular events in patients with CVD.

Overall, this study presents baseline information on statin use across Brazil and could contribute to developing future programs including the planning and management of health interventions aimed at reducing morbidity, mortality and costs due to CVD. Universal and sustainable financing, reliable supply systems, strengthening public health systems and high adherence to medicines are required to achieve a meaningful reduction in CVD morbidity and mortality. Eliminating simvastatin out-of-pocket costs where these exist, improving compliance with statin use recommendations and addressing remaining disparities will be important steps in Brazil to realize the full benefits of statin use. These are important considerations for the future.

Notes

1. The Popular Pharmacy Program is a partnership between the Brazilian Ministry of Health and the private pharmaceutical retail sector. In addition to the free-of-charge medicines for hypertension, diabetes and asthma, under the “Saúde não tem preço” (“Health is priceless”) strategy, the program provides statins for dyslipidemia with the Ministry of Health funding 90% of the medicine's price and the patient 10%.

Transparency

Declaration of funding

This study was funded by the Department for Pharmaceutical Services and Strategic Health Supplies and the Department of Science and Technology of the Secretariat of Science, Technology and Strategic Supplies of the Brazilian Ministry of Health (SCTIE/MS – Process 25000.111834/2, Decentralization of FNS Resources).

Author contributions: R.C.R.M.N.: concept and design, data analysis and interpretation, and the manuscript draft. I.C.G.: data analysis, interpretation and manuscript draft. J.A., F.A.A. and A.A.G. Jr.: concept and design, data review and interpretation, and manuscript draft review. B.G., M.B. and A.B.K.: critical involvement and review of the manuscript, discussion of successive drafts. All authors approved the final version and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Declaration of financial/other relationships

R.C.R.M.N., A.A.G. Jr., J.A., I.C.G., B.G., M.B., A.B.K. and F.A.A. have disclosed that they have no conflict of interest.

CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Acknowledgements

There was no assistance in the preparation of this paper.

References

- World Health Organization (WHO). Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. WHO, 31 March 2015. Available at: https://books.google.com/books/about/Global_Status_Report_on_Noncommunicable.html?hl=&id=INoOrgEACAAJ [Last accessed 28 September 2017]
- World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf [Last accessed 29 September 2017]
- Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. *Lancet* 2008;372:940-9
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-41
- Pan American Health Organization (PAHO). Plan of action for the prevention and control of noncommunicable diseases. PAHO, 2014. Available: file:///C:/Users/fdb17123/Downloads/action-plan-prevention-control-ncds-americas.pdf [Last accessed 29 September 2017]
- Nashilongo MM, Singu B, Kalemeera F, et al. Assessing adherence to antihypertensive therapy in primary health care in Namibia: findings and implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(5-6):565-578
- Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL; Lancet Commission on Essential Medicines Policies. Essential medicines for universal health coverage – authors' reply. *Lancet* 2017;389:1881-2
- Simoens S, Sinnaeve PR. Patient co-payment and adherence to statins: a review and case studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:99-109
- Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, et al. The effect of copayments for prescriptions on adherence to medicines in publicly insured populations: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2013;16:A207
- Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:2088-97
- Caires de Souza AL, de Souza ALC, de Assis Acurcio F, et al. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:19-32
- Mansur A de P, de Padua Mansur A, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in women and men in the five Brazilian regions, 1980–2012. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(2):137-146
- Malta DC, Bernal RTI, de Souza M de FM, et al. Social inequalities in the prevalence of self-reported chronic non-communicable diseases in Brazil: national health survey 2013. *Int J Equity Health* 2016;15(1):153
- Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart* 2013;99:1359-64
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
- Choudhry NK. Improving the pathway from cardiovascular medication prescribing to longer-term adherence: new results about old issues. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:223-5
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS; on behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405
- Faludi AA, Izar M, Saraiva J, et al. Atualização da diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2 Supl 1):1-76
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SMS no 200, de 25 de fevereiro 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Brasil: Ministerio da Saude, 25 February 2013. Available at: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/sas/2013/prt0200_25_02_2013.html [Last accessed 28 August 2017]
- Nédó E, Paulik E. Association of smoking, physical activity, and dietary habits with socioeconomic variables: a cross-sectional study in adults on both sides of the Hungarian–Romanian border. *BMC Public Health* 2012;12:60
- Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic disparities in health behaviors. *Annu Rev Sociol* 2010;36:349
- Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51
- DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruanu VL, O'Keefe JH. Statin wars: the heavyweight match – atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2013;125:7-16
- Godman B, Shrank W, Andersen M, et al. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:707-22
- Godman B, Burkhardt T, Bucsis A, et al. Impact of recent reforms in Austria on utilization and expenditure of PPIs and lipid-lowering drugs: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:475-84
- Sakshaug S, Furu K, Karlstad Ø, et al. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:476-81
- Bennie M, Godman B, Bishop I, Campbell S. Multiple initiatives continue to enhance the prescribing efficiency for the proton pump inhibitors and statins in Scotland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:125-30
- Yamauti SM, Barberato-Filho S, Lopes LC. Elenco de medicamentos do Programa Farmácia Popular do Brasil e a Política de Nacional Assistência Farmacêutica. *Cadernos de Saúde Pública* 2015;31:1648-62
- Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, et al. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol* 2014;104(1):32-43
- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76-87
- Colantonio LD, Huang L, Monda KL, et al. Adherence to high-intensity statins following a myocardial infarction hospitalization among Medicare beneficiaries. *JAMA Cardiol* 2017;2:890-5
- Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1507-15
- Gomez J. InterMountain Healthcare. Heart Attack and Stroke Patients Prescribed Statin Medication Upon Discharge Have Better Long-Term Outcomes. 2017. Available at: <https://intermountain-healthcare.org/news/2017/10/heart-attack-stroke-patients-prescribed-statin-medication-have-better-outcomes/> [Last accessed 30 October 2017]
- Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:357 e7-27
- Malta DC, Szwarcwald CL. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. *Revista de*

- Saúde Pública vol.51 supl.1 São Paulo 2017 Epub June 01, 2017, doi:10.1590/s1518-8787.201705100supl1ap
37. Álvares J, Goi MC, Loureiro MM, et al. National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines: methods. *Rev Saude Publica* 2017;51:4s
 38. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-61
 39. ABEP – Brazilian Market Research Association. Brazilian Criteria 2015 and social class distribution update for 2016. ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2016. Available at: [file:///C:/Users/fdb17123/Downloads/01_cceb_2016_11-04-16_Eng-US%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/fdb17123/Downloads/01_cceb_2016_11-04-16_Eng-US%20(2).pdf) [Last accessed 28 August 2017]
 40. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index 2016. WHO, 2016. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Last accessed 5 October 2017]
 41. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:Cd008165
 42. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug–drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med* 2015;13:74
 43. Marković-Peković V, Škrbić R, Petrović A, et al. Polypharmacy among the elderly in the Republic of Srpska: extent and implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016;16:609-18
 44. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra AA, et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saúde Pública* 2017;51:19s
 45. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm* 2014;36:55-69
 46. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, et al. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:149
 47. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004371
 48. Montgomery DC. *Introduction to Linear Regression Analysis*, Fifth Edition Set. Wiley, New York, USA, 2013
 49. O'Keefe AG, Nazareth I, Petersen I. Time trends in the prescription of statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom: a cohort study using The Health Improvement Network primary care data. *Clin Epidemiol* 2016; 8:123-32
 50. Adedinsewo D, Taka N, Agasthi P, et al. Prevalence and factors associated with statin use among a nationally representative sample of US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Clin Cardiol* 2016;39:491-6
 51. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43
 52. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011;377:578-86
 53. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A; WHO MONICA Project. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol* 2005;34:181-92
 54. Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, et al. Implications of the new US Cholesterol Guidelines in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol* 2016;39:215-22
 55. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816
 56. Pavanello C, Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: what do physicians need to know? *Clin Lipidol* 2015;10: 499-512
 57. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-95
 58. Mortensen MB, Kulenovic I, Falk E. Statin use and cardiovascular risk factors in diabetic patients developing a first myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:81
 59. Guimarães RM, Andrade SSC de A, Machado EL, et al. [Regional differences in cardiovascular mortality transition in Brazil, 1980 to 2012]. *Rev Panam Salud Publica* 2015;37:83-9
 60. Pedro-Botet J, Climent E, Chillarón JJ, et al. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12:431-8
 61. Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults. *JAMA* 2016;316:1971
 62. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf* 2016;39:109-16
 63. Secoli S, Danzi N, Lima F, et al. Drug interactions in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Cardiol* 2011;25:11-18
 64. Garuoliene K, Godman B, Gulbinovic J, et al. Differences in utilization rates between commercial and administrative databases: implications for future health-economic and cross-national studies. *Expet Rev Pharmacoeconom Outcomes Res* 2016;16:149-52
 65. Godman B, Sakshaug S, Berg C, et al. Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Expet Rev Pharmacoeconom Outcomes Res* 2011;11:121-9
 66. Godman B, Wettermark B, van Woerkom M, et al. Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. *Front Pharmacol* 2014;5:106
 67. Deshpande S, Quek RGW, Forbes CA, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin* 2017;33:769-78
 68. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013;7:472-83
 69. Silvennoinen R, Turunen JH, Kovanen PT, et al. Attitudes and actions: a survey to assess statin use among Finnish patients with increased risk for cardiovascular events. *J Clin Lipidol* 2017;11: 485-94
 70. Barreto MNS de C, de Carvalho Barreto MNS, Cesse EÁP, et al. Analysis of access to hypertensive and diabetic drugs in the Family Health Strategy, State of Pernambuco, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2015;18:413-24
 71. Helfer AP, Camargo AL, Tavares NUL, et al. Capacidade aquisitiva e disponibilidade de medicamentos para doenças crônicas no setor público. *Rev Panam Salud Publica* 2012;31:225-32
 72. Viacava F, Bellido JG. Condições de saúde, acesso a serviços e fontes de pagamento, segundo inquéritos domiciliares. *Cien Saude Colet* 2016;21:351-70
 73. Mendes LV, Campos MR, Chaves GC, et al. Disponibilidade de medicamentos nas unidades básicas de saúde e fatores relacionados: uma abordagem transversal. *Saúde em Debate* 2014;38:109-123
 74. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra AA, et al. Availability of essential medicines in primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saúde Pública* 2017;51:10s

ANEXO A - Questionário aplicado aos usuários dos serviços de atenção primária à saúde na PNAUM-Serviços



PESQUISA NACIONAL DE ACESSO E UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

QUESTIONÁRIO PARA USUÁRIOS DOS SERVIÇOS DE SAÚDE DO SUS

Bom dia/ boa tarde/ boa noite! O meu nome é _____. Eu sou entrevistador (a) do instituto de pesquisa CP2 – Consultoria, Pesquisa e Planejamento, sediado em Belo Horizonte. Estamos realizando uma pesquisa cujo objetivo é conhecer o acesso e utilização de medicamentos nas unidades básicas de saúde (UBS). Este questionário é confidencial e as informações que você fornecer serão tratadas de forma estatística, de acordo com o código de ética da ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – à qual a CP2 é filiada.

Data da Entrevista: ____ / ____ / 2014

Horário inicial ____:____

INFORMAÇÕES GERAIS DA UNIDADE DE SAÚDE

- A. Número do questionário [][] [][] [][] [][] [][]
1. CNES - Número do Cadastro Nacional de estabelecimentos de Saúde [][][][][][][][][][]
2. Nome da Unidade Básica de Saúde _____ [][][]
3. Estado: _____ [][][]
4. Município: _____ [][][]
5. Endereço: _____
6. CEP: [][][][][][][][][][]
7. Telefone: _____

CARACTERIZAÇÃO DO ENTREVISTADO

8. Sexo
1. Masculino 2. Feminino [][]
9. Data de nascimento: ____ / ____ / _____
10. Estado civil
1. Solteiro (a)
2. Casado (a)
3. União estável (amigado/ amasiado)
4. Divorciado(a)/ Separado judicialmente
5. Viúvo (a)
6. Outros
99: Não Sei [][][]
11. Cor ou raça
1. Branca
2. Preta
3. Amarela (japonesa, chinesa, coreana)
4. Parda (morena, mulata, cabocla, caçuza, mameluca, mestiça)
5. Indígena 99. Não Sei [][][]
12. Escolaridade
1. Analfabeto (Vá p/ 13)
2. Ensino fundamental (1º grau) incompleto (Vá p/ 13)
3. Ensino fundamental (1º grau) completo (Vá p/ 13)
4. Ensino médio (2º grau) incompleto (Vá p/ 13)
5. Ensino médio (2º grau) completo (Vá p/ 13)
6. Superior incompleto (Vá p/ 13)
7. Superior completo
8. Pós-graduação lato sensu (especialização, MBA) (Vá p/ 13)
9. Mestrado ou doutorado (Vá p/ 13)

- 12A. Especificar qual curso superior completo:

_____ [][][]
999. NA

13. O entrevistado assinou o termo de compromisso

1. Sim (Vá p/ 15) 2. Não [][]

14. Por que o entrevistado não quis participar?
(APÓS RESPONDER ENCERRE)

_____ [][][]

DOENÇAS CRÔNICAS

Alguma vez na vida um médico ou outro profissional de saúde disse que você tem ou teve alguma das seguintes doenças?

15. Hipertensão
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
16. Diabetes Mellitus
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
17. Doenças do coração
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
18. Dislipidemia (Colesterol alto e/ ou triglicéridesos)
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
19. AVC (Acidente Vascular Cerebral)
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
20. Doença pulmonar crônica (asma, bronquite crônica, enfisema ou outra)
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
21. Artrite, artrose ou reumatismo
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]
22. Depressão
1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][][]



23. Outra(s) doença(s) com **MAIS DE SEIS MESES** de duração

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [] []

USO DE REMÉDIOS

Nas próximas perguntas, queremos saber algumas informações sobre o uso de Remédios por você.

24. Nos últimos 30 dias você usou algum Remédio?

1. Sim
2. Não (Vá p/ 285) 99. Não Sei (Vá p/ 285) [] []

Responder as perguntas de **25 a 283** preferencialmente de acordo com as informações obtidas na(s) prescrição (es) médica e na(s) caixa(s) do(s) Remédio(s) que o paciente estiver em uso. Perguntar diretamente ao paciente somente na ausência destas. Mesmo assim, caso não consiga acesso às informações marcar a opção (99) Não sei.

REMÉDIO 1

Qual o nome completo do Remédio, sua dosagem, sua forma farmacêutica e o nome do laboratório fabricante?
(copie estas informações preferencialmente da embalagem e receita médica)

25. Nome Comercial / Princípio Ativo:

_____ [] []
99. Não Sei 999. NA

26. Forma Farmacêutica:

1. Comprimido ou capsula
2. Xarope, suspensão ou solução oral (líquido)
3. Injeção
4. Aerosol ou spray
5. Pomada ou creme
6. Colírio ou gotas (tópico)
99. Não Sei 999. NA [] []

27. Remédio Genérico?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei 999. NA [] []

28. Há quanto tempo você usa esse Remédio?

1. Menos de um ano 99. Não Sei
2. Um ano ou mais 999. NA [] []

29. Onde este Remédio foi receitado ou recomendado?

1. Na consulta com o médico
2. Na consulta com o dentista
3. Na farmácia
4. No rádio/TV/jornal
5. Amigos ou parentes ou vizinhos
99. Não Sei 999. NA [] []

30. Onde conseguiu este Remédio pela última vez?

1. Na Farmácia do SUS
2. Na Farmácia Comercial
3. No programa Farmácia Popular
4. Na igreja ou sindicato
5. Em outro lugar [] []

31. Você teve algum problema para conseguir este Remédio na última vez?

1. Sim. Não tinha na Farmácia do SUS (Vá p/ 32)
2. Sim. Não tinha dinheiro para comprar (Vá p/ 32)
3. Sim. Outro problema:
4. Não teve problema (Vá p/ 32)
99. Não Sei (Vá p/ 32) 999. NA (Vá p/ 32) [] []

31A. Especifique outro (s) problema (s)

A. _____ [] []
B. _____ [] []
C. _____ [] []
D. _____ [] []
E. _____ [] []
999. NA

32. Você deixou de tomar este Remédio, por algum motivo, nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 34)
99. Não Sei (Vá p/ 34) 999. NA [] []

32A Se sim, especifique quantas vezes?

_____ [] []
99. Não Sei 999. NA

33. Por qual motivo você deixou de tomar esse Remédio nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**?

_____ [] []
99. Não Sei 999. NA

34. Em sua opinião, como esse Remédio está funcionando para a sua doença?

1. Bem 99. Não Sei
2. Regular 999. NA
3. Não funciona bem [] []

35. Em sua opinião, esse Remédio causa algum problema de saúde para você?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 37)
99. Não Sei (Vá p/ 37) 999. NA [] []

36. Qual (is) são os problema(s)? (ANOTAR TODOS OS PROBLEMAS RELATADOS PELO ENTREVISTADO)

A _____ [] []
B _____ [] []
C _____ [] []
D _____ [] []
E _____ [] []
999. NA



- 37.** Há outro Remédio em uso durante os últimos 30 dias?
 1. Sim 2. Não (Vá p/ 284)
 99. Não Sei (Vá p/ 284) 999. NA [][]

REMÉDIO 2

- 38.** Nome Comercial / Princípio Ativo:
 _____ [][]
 99. Não Sei 999. NA

- 39.** Forma Farmacêutica:
 1. Comprimido ou capsula
 2. Xarope, suspensão ou solução oral (líquido)
 3. Injeção
 4. Aerosol ou spray
 5. Pomada ou creme
 6. Colírio ou gotas (tópico)
 99. Não Sei 999. NA [][]

- 40.** Remédio Genérico?
 1. Sim 2. Não 99. Não Sei 999. NA [][]

- 41.** Há quanto tempo você usa esse Remédio?
 1. Menos de um ano 99. Não Sei
 2. Um ano ou mais 999. NA [][]

- 42.** Onde este Remédio foi receitado ou recomendado?
 1. Na consulta com o médico
 2. Na consulta com o dentista
 3. Na farmácia
 4. No rádio/TV/jornal
 5. Amigos ou parentes ou vizinhos
 99. Não Sei 999. NA [][]

- 43.** Onde conseguiu este Remédio pela última vez?
 1. Na Farmácia do SUS
 2. Na Farmácia Comercial
 3. No programa Farmácia Popular
 4. Na igreja ou sindicato
 5. Em outro lugar [][]

- 44.** Você teve algum problema para conseguir este Remédio?
 1. Sim. Não tinha na Farmácia do SUS (Vá p/ 45)
 2. Sim. Não tinha dinheiro para comprar (Vá p/ 45)
 3. Sim. Outro problema:
 4. Não teve problema (Vá p/ 45)
 99. Não Sei (Vá p/ 45) 999. NA [][]

- 44A.** Especifique outro (s) problema (s)
 A. _____ [][]
 B. _____ [][]
 C. _____ [][]
 D. _____ [][]
 E. _____ [][]
 999. NA

- 45.** Você deixou de tomar este Remédio, por algum motivo, nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**?
 1. Sim 2. Não (Vá p/ 47)
 99. Não Sei (Vá p/ 47) 999. NA [][]

- 45.A** Se sim, especifique quantas vezes?
 _____ [][]
 99. Não Sei 999. NA

- 46.** Por qual motivo você deixou de tomar esse Remédio nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**?
 _____ [][]
 99. Não Sei 999. NA

- 47.** Em sua opinião, como esse Remédio está funcionando para a sua doença?
 1. Bem 99. Não Sei
 2. Regular 999. NA
 3. Não funciona bem [][]

- 48.** Em sua opinião, esse Remédio causa algum problema de saúde para você?
 1. Sim 2. Não (Vá p/ 50)
 99. Não Sei (Vá p/ 50) 999. NA [][]

- 49.** Qual(is) é(são) o(s) problema(s)? **(ANOTAR TODOS OS PROBLEMAS RELATADOS PELO ENTREVISTADO)**
 A _____ [][]
 B _____ [][]
 C _____ [][]
 D _____ [][]
 E _____ [][]
 999. NA

- 50.** Há outro Remédio em uso durante os últimos 30 dias?
 1. Sim 2. Não (Vá p/ 284)
 99. Não Sei (Vá p/ 284) 999. NA [][]

REMÉDIO 3

- 51.** Nome Comercial / Princípio Ativo:
 _____ [][]
 99. Não Sei 999. NA

- 52.** Forma Farmacêutica:
 1. Comprimido ou capsula
 2. Xarope, suspensão ou solução oral (líquido)
 3. Injeção
 4. Aerosol ou spray
 5. Pomada ou creme
 6. Colírio ou gotas (tópico)
 99. Não Sei 999. NA [][]

- 53.** Remédio Genérico?
 1. Sim 2. Não 99. Não Sei 999. NA [][]

- 54.** Há quanto tempo você usa esse Remédio?
 1. Menos de um ano 99. Não Sei
 2. Um ano ou mais 999. NA [][]

Observação: Entre as questões 55 a 283, repetiram-se as perguntas aplicadas ao uso de cada medicamento, correspondentes às questões 25 a 37 (REMÉDIO 1).

283. Qual(is) é(são) o(s) problema(s)? (ANOTAR TODOS OS PROBLEMAS RELATADOS PELO ENTREVISTADO)

- A _____ [][]
 B _____ [][]
 C _____ [][]
 D _____ [][]
 E _____ [][]
 999 NA

OUTRAS INFORMAÇÕES SOBRE REMÉDIOS

284. Você precisa da ajuda de outra pessoa para tomar os seus Remédios

1. Sim, sempre 3. Não
 2. Sim, às vezes 99. Não Sei [][]

ATENDIMENTOS EM EMERGÊNCIA E INTERNAÇÕES

285. Nos últimos 12 meses, você precisou ser atendido (a) em ALGUMA EMERGÊNCIA?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 288) 99. Não Sei (Vá p/ 288) [][]

286. Quantas vezes?

1. Uma única vez 4. Quatro ou mais vezes
 2. Duas vezes 99. Não sei
 3. Três vezes 999. NA [][]

287. Qual (is) foi(ram) o(s) motivos(s) deste(s) atendimento(s)?

- A _____ [][]
 B _____ [][]
 C _____ [][]
 D _____ [][]
 E _____ [][]
 999. NA

288. Nos últimos 12 meses, você precisou ser INTERNADO (A) EM HOSPITAL?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 291) 99. Não Sei (Vá p/ 291) [][]

289. Quantas vezes?

1. Uma única vez 2. Duas vezes
 3. Três vezes 4. Quatro ou mais vezes
 99. Não Sei 999. NA [][]

290. Qual(is) foi(ram) o(s) motivos(s) desta(s) internação(ões)?

- A _____ [][]
 B _____ [][]
 C _____ [][]
 D _____ [][]
 E _____ [][]
 999. NA

SERVIÇO DE SAÚDE E FARMÁCIA

Agora vamos falar sobre o local onde você trata estas doenças e busca seus Remédios.

291. Você utiliza o SUS: (Ler as alternativas)

1. Sempre 4. Raramente
 2. Repetidamente 5. Nunca
 3. Às vezes 99. Não Sei [][]

292. Você procura atendimento NESTA Unidade de Saúde: (Ler as alternativas)

1. Sempre
 2. Repetidamente
 3. Às vezes
 4. Raramente
 5. Nunca
 6. Primeira vez na Unidade de Saúde [][]

293. Você é cadastrado nesta Unidade de Saúde?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [][]

294. Como você chega até aqui? (Pode assinalar mais de uma opção)

1. Caminha
 2. Ônibus/transporte coletivo
 3. Carro, moto
 4. Barco
 Outro: _____
 99. Não Sei [][]

295. Este lugar é longe da sua casa?

1. Sim 3. Não
 2. Mais ou menos 99. Não Sei [][]

296. Chegar aqui é: (Ler as alternativas)

1. Muito fácil 4. Difícil
 2. Fácil 5. Muito difícil
 3. Nem fácil/nem difícil 99 Não Sei [][]

297. O horário de funcionamento desta Unidade de Saúde é: (Ler as alternativas)

1. Muito Bom 4. Ruim
 2. Bom 5. Muito ruim
 3. Nem ruim/nem bom 99 Não Sei [][]

298. Por que você veio até a Unidade de Saúde hoje? (Pode assinalar mais de uma opção)

1. Consulta médica agendada
 2. Agendar uma consulta/exame
 3. Participar de uma reunião de grupo
 4. Retirar Remédios
 Outros: _____ [][]



299. Nos últimos 3 meses você PROCUROU por algum remédio em FARMÁCIAS PÚBLICAS DO SUS? (Ler as opções)

1. Apenas na farmácia Pública desta UBS
2. Apenas em outras farmácias Públicas do SUS
3. Em ambas
4. Não procurei por nenhum Remédio em Farmácias Públicas do SUS (Vá p/ 317)
5. Não utilizei nenhuma Farmácia Pública do SUS nos últimos 3 meses (Vá p/ 317)
99. Não Sei

300. Normalmente quanto tempo você espera para retirar os Remédios nas Farmácias Públicas do SUS?

1. Não espera (Vá p/ 302)
2. Um pouco
3. Muito tempo
5. Primeira vez na UBS (Vá p/ 302)
99. Não Sei (Vá p/ 302)

301. Quanto tempo você espera para retirar remédios nas Farmácias Públicas do SUS? [] [] minutos

302. Nestes 3 últimos meses, com qual frequência você CONSEGUIU os Remédios que procurava nas Farmácias Públicas do SUS?

1. Sempre (Vá p/ 305)
2. Repetidamente
3. Às vezes
4. Raramente
5. Nunca [] []

303. Das vezes que você NÃO CONSEGUIU os Remédios nas Farmácias Públicas do SUS, qual(is) foi(ram) a(s) orientação(ões) que recebeu? **RESPOSTA MÚLTIPLA**

1. Avisaram que não tinha o Remédio
2. Avisaram que não tinha o Remédio; pediram que você aguardasse, mas o Remédio não chegou
3. Encaminharam você para outra UBS
4. Orientaram você a comprar o Remédio
5. Orientaram você a procurar a Farmácia Popular
6. Não recebeu orientação
7. Outros.=> Faça a 303A
99. Não Sei
999. NA

303A. Qual (is) foi(ram) a(s) outra(s) orientação(ões) que recebeu?

- A. _____ [] []
- B. _____ [] []
- C. _____ [] []
- D. _____ [] []
- E. _____ [] []

304. Das vezes que NÃO CONSEGUIU o(s) Remédio(s) nas Farmácias Públicas do SUS EM QUAL LOCAL você adquiriu.

RESPOSTA MÚLTIPLA

1. Em outra UBS
2. Farmácia do SUS
3. Em outro setor do SUS
4. Na Farmácia Popular
5. Pelo plano de saúde
6. Pelo convênio da empresa
7. Em instituição de caridade, ONG...
8. Com amigos, parentes, vizinhos
9. Comprou em drogaria comercial
10. Ficou sem o Remédio.
11. Não teve dinheiro para comprar
12. Achou que não precisava do Remédio
13. Outros .=> Faça a 304A

304A. Quais outros locais?

- A. _____ [] []
- B. _____ [] []
- C. _____ [] []
- D. _____ [] []
- E. _____ [] []

305. Para você os efeitos dos Remédios recebidos nas Farmácias Públicas do SUS em comparação com os efeitos dos Remédios COMPRADOS na Farmácia Comercial são:

1. Iguais
2. Melhores
3. Piores
4. NUNCA comprou Remédios em farmácias comerciais
99. Não sei 999. NA [] []

306. Quando você retira Remédios nas Farmácias Públicas do SUS, os funcionários que entregam os Remédios repassam informações/orientações sobre como usá-los?

1. Sim 3 Não (Vá p/ 309)
2. Às vezes 99 Não sei (Vá p/ 309) [] []

307. Você entende as informações/orientações repassadas pelos funcionários que entregam os Remédios nas Farmácias Públicas do SUS?

(Ler as alternativas)

1. Sempre 99. Não Sei 999. NA
2. Repetidamente
3. Às vezes
4. Raramente
5. Nunca [] []

308. Quando retira remédios nas Farmácias Públicas do SUS, você recebe orientação sobre como guardar os Remédios em casa? (Ler as alternativas)

1. Sempre 4. Raramente
2. Repetidamente 5. Nunca
3. Às vezes 99. Não Sei 999. NA [] []



309. O farmacêutico ou outro funcionário da Farmácia Pública do SUS está disponível quando você precisa tirar dúvidas sobre os Remédios? **(Ler as alternativas)**

1. Sempre 4. Raramente
2. Repetidamente 5. Nunca
3. Às vezes 99. Não Sei [][]

310. Os funcionários da Farmácia Pública do SUS onde você retira os Remédios atendem com respeito e cortesia?

(Ler as alternativas)

1. Sempre 4. Raramente
2. Repetidamente 5. Nunca
3. Às vezes 99. Não Sei [][]

311. Como você avalia a sinalização existente (por exemplo: placas, cartazes), para encontrar a Farmácia Pública do SUS onde retira os Remédios?

1. Muito fácil
2. Fácil
3. Nem fácil/ Nem difícil
4. Difícil
5. Muito difícil
99. Não Sei 999. NA [][]

312. Como você avalia a limpeza da Farmácia Pública do SUS onde retira os Remédios?

1. Muito boa 4. Ruim
2. Boa 5. Muito ruim
3. Nem ruim/ Nem boa 99. Não Sei [][]

313. Para você o conforto da Farmácia Pública do SUS onde retira os Remédios, considerando cadeiras/bancos, bebedouro, proteção do local contra chuva e sol é?

1. Muito bom 4. Ruim
2. bom 5. Muito ruim
3. Nem ruim/ Nem bom 99. Não Sei [][]

314. Qual a sua opinião sobre o atendimento realizado pela da Farmácia Pública do SUS onde retira os seus Remédios?

1. Muito bom 4. Ruim
2. bom 5. Muito ruim
3. Nem ruim/ Nem bom 99. Não Sei [][]

315. Você considera que seu atendimento na Farmácia do SUS que utiliza ocorre com privacidade?

1. Sempre 4. Raramente
2. Repetidamente 5. Nunca
3. Às vezes 99. Não Sei [][]

316. Com relação aos itens relacionados abaixo, quais em sua opinião, poderiam ser melhorados no atendimento da Farmácia Pública do SUS onde você retira Remédios?

(ASSINALAR UMA OPÇÃO PARA CADA ITEM)

- 1.Sim 2.Não 99.Não Sei

A	Sala de espera	[][]
B	Horário de funcionamento	[][]
C	Espaço físico	[][]
D	Disponibilidade dos Remédios	[][]
E	Qualidade do atendimento	[][]
F	Tempo de espera para o atendimento	[][]
G	Outro: _____	[][]
H	Outro: _____	[][]
I	Outro: _____	[][]
J	Outro: _____	[][]
K	Outro: _____	[][]

AVALIAÇÃO DOS HÁBITOS DOS USUÁRIOS

317. Você participa de atividades de saúde como grupos, caminhadas, palestras ou outras atividades NESTA UNIDADE DE SAÚDE?

1. Sim
2. As vezes
3. Não
4. Primeira vez na UBS 99. Não Sei [][]

318. Você conhece o programa **FARMÁCIA POPULAR**?

- 1.Sim 2.Não (Vá p/ 321) 99.Não Sei (Vá p/ 321) [][]

319. Você usa o programa **FARMÁCIA POPULAR**?

- 1.Sim
2.Não (Vá p/ 321)
99.Não Sei (Vá p/ 321) 999. NA [][]

320. Qual o PRINCIPAL motivo que faz você usar o programa **FARMÁCIA POPULAR**? **(APENAS UMA OPÇÃO)**. Em caso de resposta múltipla por parte do respondente, perguntar qual o mais importante.

1. O preço do Remédio é acessível e/ou gratuito
2. A localização é boa
3. O atendimento é bom
4. Porque tem os Remédios que faltam no SUS
5. Porque é mais perto do que a farmácia do SUS
Outro _____
99.Não Sei 999. NA [][]



321. Vamos dizer alguns tipos de dificuldades comuns que as pessoas enfrentam ao lidar com Remédios. Gostaríamos que o (a) Sr(a) diga qual(is) dessa(s) o (a) Sr(a) enfrenta. **(ASSINALAR UMA OPÇÃO PARA CADA ITEM)**

1.Sim 2.Não 99.Não Sei

A	Lembrar de tomar o Remédio	[][]
B	Utilizar muitos comprimidos ao dia	[][]
C	Conseguir os Remédios	[][]
D	Ler o que esta escrito na embalagem	[][]
E	Adequar a utilização do Remédio com o trabalho	[][]
F	Remédios diferentes com a mesma forma e coloração	[][]
G	Outro: _____	[][]
H	Outro: _____	[][]
I	Outro: _____	[][]
J	Outro: _____	[][]
K	Outro: _____	[][]

COMPORTAMENTOS NO USO DE REMÉDIOS

Agora vou fazer mais algumas perguntas sobre Remédios. Para responder a estas perguntas, gostaria que você considerasse todas as vezes em que fez o uso de Remédios, de uma maneira geral.

322. Você utiliza algum Remédio **SEM RECEITA**?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 324)

323. Em quais casos você utiliza algum Remédio **SEM RECEITA**?

1.Sim 2.Não 99.Não Sei

A	Quando tem o Remédio em casa	[][]
B	Quando conhece alguém que já tomou	[][]
C	Quando já tomou este Remédio antes	[][]
D	Quando leu a bula ou outra informação	[][]
E	Quando consegue o Remédio fácil	[][]
F	Quando recebe indicação na farmácia	[][]
G1A	Outro: _____	[][]
G1B	Outro: _____	[][]
G1C	Outro: _____	[][]
G1D	Outro: _____	[][]
G1E	Outro: _____	[][]

324. Você **DEIXA** de utilizar algum Remédio receitado pelo médico?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 326)

325. Em quais casos deixa de utilizar algum Remédio receitado pelo médico?

1.Sim 2.Não 99.Não Sei

A	Quando acha que o Remédio é muito forte ou muito fraco	[][]
B	Quando acha que o Remédio não é o certo ou não funciona	[][]
C	Quando acha que não precisa do Remédio	[][]
D	Quando acha que já está curado	[][]
E	Quando já usou o Remédio e passou mal	[][]
F	Quando lê alguma coisa que acha ruim na bula	[][]
G1A	Outro: _____	[][]
G1B	Outro: _____	[][]
G1C	Outro: _____	[][]
G1D	Outro: _____	[][]
G1E	Outro: _____	[][]

ESTILO DE VIDA

Agora, vou fazer algumas perguntas sobre o seu dia-a-dia

326. Com que frequência você costuma consumir bebida alcoólica?

1. Não bebo nunca (Vá p/ 333)
 2. Menos de uma vez por mês (Vá p/ 333)
 3. Uma vez ou mais por mês
99. Não Sei [][]

327. Quantos dias por semana você costuma tomar alguma bebida alcoólica? (**Preencher de 1 a 7 dias e 0 para menos do que um dia por semana.**)

_____ dias por semana
99. Não Sei 999. NA

328. Em geral, no dia que você bebe, quantas doses de bebida alcoólica você consome? (**1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada**)

_____[] doses por dia
99. Não Sei 999. NA

Para homens

329. Nos últimos 30 dias, você chegou a consumir **5 ou mais doses de bebida** alcoólica em uma única ocasião

1. Sim (Vá p/ 331) 99. Não Sei (Vá p/ 333)
2. Não (Vá p/ 333) 999. NA [][]

Para mulheres

330. Nos últimos 30 dias, você chegou a **consumir 4 ou mais doses de bebida** alcoólica em uma única ocasião?

1. Sim 99. Não Sei (Vá p/ 333)
2. Não (Vá p/ 333) 999. NA [][]



Para todos

331. Em quantos dias do mês isto ocorreu?.

____]____] dias
99. Não Sei 999. NA

332. Você já recebeu recomendação de algum médico para beber menos?

1.Sim 2.Não 99.Não Sei 999. NA [__][__]

PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

333. Nos últimos três meses, você praticou algum tipo de exercício físico ou esporte? (**Não considere fisioterapia**)

1. Sim 2.Não (Vá p/ 340) [__][__]

334. Quantos dias por semana você costuma praticar exercício físico ou esporte? (**0 se menos do que um dia**)

____] dias
Se 0 (Vá p/ 340) 99. Não Sei 999. NA

335. Qual é o exercício físico ou esporte que você pratica com mais frequência? (**Anotar apenas o primeiro citado**)

1. Caminhada (não considerar caminhada para o trabalho)
 2. Caminhada em esteira
 3. Corrida
 4. Corrida em esteira
 5. Musculação
 6. Ginástica aeróbica
 7. Hidroginástica
 8. Ginástica em geral
 9. Natação
 10. Artes marciais e luta
 11. Bicicleta
 12. Futebol
 13. Basquetebol
 14. Voleibol
 15. Tênis
 16. Dança
 17. Outro. _____
- 999.NA [__][__]

336. Você caminha ou utiliza bicicleta por pelo menos 10 minutos seguidos para ir de um lugar para outro?

1.Sim 2.Não (Vá p/ 340) 999. NA [__][__]

337. Em uma semana normal, em quantos dias você caminha ou anda de bicicleta por pelo menos 10 minutos seguidos para ir de um lugar a outro?

____] dias
999. NA

338. Quanto tempo você passa caminhando ou andando de bicicleta para ir de um lugar a outro em um dia normal?

____]____] horas ____]____] minutos
999. NA

339. Em geral, no dia que você faz caminhada, pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade?

____]____] horas ____]____] minutos
999. NA

FUMO

340. Você fuma atualmente?

1. Sim 2.Não (Vá p/ 343) [__][__]

341. Você fuma todos os dias?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 343) 999. NA [__][__]

342. Quantos cigarros você fuma por dia?

____]____] cigarros por dia
99. Não Sei 999. NA

343. Você já fumou regularmente?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 346) 999. NA [__][__]

344. Que idade você tinha quando começou a fumar todos os dias? (**Caso o entrevistado relate uma idade aproximada, anote a idade aproximada declarada por ele**)

____]____] anos
99. Não Sei 999. NA

345. Que idade você tinha quando parou de fumar? (**Caso o entrevistado relate uma idade aproximada, anote a idade aproximada declarada por ele**)

____]____] anos
99. Não Sei 999. NA

346. Algum médico já lhe recomendou parar de fumar?

1.Sim 2.Não 99.Não Sei 999. NA [__][__]

DIETA

347. Você está fazendo alguma dieta para perder peso?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

348. Você evita o consumo de sal?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

349. Você faz alguma dieta para reduzir o consumo de gordura?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

350. Você faz alguma dieta para reduzir o açúcar?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

351. Você faz uso de algum adoçante na sua dieta?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]



Se sim para alguma das 5 perguntas acima:

352. Qual o PRINCIPAL MOTIVO que levou você a fazer esta(s) dieta(s)? (**Apenas uma opção**)

1. Por aconselhamento médico ou de nutricionista
2. Por decisão própria (Vá p/ 354)
3. Outro. _____

99. Não Sei (Vá p/ 354) 999.NA [][]

353. Para qual problema de saúde recebeu esta recomendação? (**Resposta múltipla**)

1. Hipertensão
2. Diabetes
3. Doença do coração
4. Colesterol alto
5. AVC (acidente vascular cerebral)
6. Doença pulmonar crônica
7. Artrite ou reumatismo
8. Depressão
9. Outro. _____

99. Não Sei 999.NA [][]

PLANO DE SAÚDE

354. Você tem plano de saúde ou convênio médico?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 362) 99. Não Sei (Vá p/ 362) [][]

355. Qual o nome do convênio/plano de saúde?

_____ [][]

356. Você é o titular deste plano?

1.Sim 2.Não 99.Não Sei 999. NA [][]

O(s) plano(s) ou convênio(s) cobre(m):

357. Consulta médica?

1. Sim, tenho desconto no preço
2. Sim, mas tem copagamento (o entrevistado paga apenas uma parte da consulta)
3. Sim, cobre integral
4. Sim, mas eu pago e o plano reembolsa
5. Não cobre

99. Não Sei 999. NA [][]

358. Internação?

1. Sim, tenho desconto no preço
2. Sim, mas tem copagamento (o entrevistado paga apenas uma parte da consulta)
3. Sim, cobre integral
4. Sim, mas eu pago e o plano reembolsa
5. Não cobre

99. Não Sei 999. NA [][]

359. Exames?

1. Sim, tenho desconto no preço
2. Sim, mas tem copagamento (o entrevistado paga apenas uma parte da consulta)
3. Sim, cobre integral
4. Sim, mas eu pago e o plano reembolsa
5. Não cobre

99. Não Sei 999. NA [][]

360. Remédios (fora da internação)?

1. Sim, tenho desconto no preço
2. Sim, mas tem copagamento (o entrevistado paga apenas uma parte da consulta)
3. Sim, cobre integral
4. Sim, mas eu pago e o plano reembolsa
5. Não cobre (Vá p/ 362)

99. Não Sei (Vá p/ 362) 999. NA [][]

361. Para quais doenças são os Remédios que o(s) plano(s) ou convênio(s) cobre(m)?

- A. _____ [][]
 B. _____ [][]
 C. _____ [][]
 D. _____ [][]
 E. _____ [][]

INFORMAÇÃO SOBRE SEU DOMICÍLIO

Agora, preciso de algumas informações sobre seu domicílio.

362. Vou lhe apresentar um conjunto de itens e gostaria de saber quais existem em SEU DOMICÍLIO. Para cada item que você responder sim, vou lhe perguntar a quantidade.

0. Zero 3. Três
 1. Um 4. Mais que quatro
 2. Dois

		Quantidade (s)
A	Televisão em cores	[][]
B	Rádio (não considerar rádio de automóvel)	[][]
C	Banheiro (não considerar se servirem a mais de uma habitação, nem lavabos)	[][]
D	Automóvel (de uso particular)	[][]
E	Empregada mensalista (trabalhar pelo menos 5 dias por semana)	[][]
F	Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho)	[][]
G	Videocassete / DVD	[][]
H	Geladeira	[][]
I	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	[][]
J	Microcomputador	[][]
K	Microondas	[][]
J	Motocicleta	[][]
M	Secadora de roupa	[][]



363. Quantas pessoas moram no seu domicílio?

____|____| pessoas

364. Quantos cômodos existem no seu domicílio? (incluindo banheiro, área de serviço e demais divisões)

____|____|

365. Quantos cômodos servem como dormitório (quartos)?

____|____|

366. O domicílio onde você reside é:

1. Alugado 3. Emprestado
2. Próprio 99. Não Sei [__][__]

367. Qual é a renda mensal total dos moradores do seu domicílio?

1. Abaixo de R\$ 150
2. Entre R\$ 150 e R\$ 300
3. Entre R\$ 300 e R\$ 650
4. Entre R\$ 650 e R\$ 1.000
5. Entre R\$ 1.000 e R\$ 1.450
6. Entre R\$ 1.450 e R\$ 1.900
7. Entre R\$ 1.900 e R\$ 3.000
8. Entre R\$ 3.000 e R\$ 4.600
9. Entre R\$ 4.600 e R\$ 6.000
10. Entre R\$ 6.000 e R\$ 8.000
11. Entre R\$ 8.000 e R\$ 10.500
12. Entre R\$ 10.500 e R\$ 13.000
13. Acima de R\$ 13.000 99. Não Sei [__][__]

368. Quantas pessoas dependem desta renda? **(INCLUIR AS PESSOAS QUE TRABALHAM)**

____|____|

369. O domicílio possui água encanada?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

370. A rua é pavimentada (calçamento, asfaltada)?

1. Sim 2. Não 99. Não Sei [__][__]

371. Você recebe auxílio do governo?

- 1A. Sim, bolsa família
1B. Sim, seguro desemprego
2. Não
Outro. _____
99. Não Sei [__][__]

Agora, gostaria de saber se..

372. No último ano, a sua família deixou de comprar algo importante para o dia a dia, precisou fazer algum empréstimo, ou vendeu algo para pagar gastos com algum problema de saúde?

1. Sim 2. Não (Vá p/ 375) 99. Não Sei (Vá p/ 375) [__][__]

373. Que tipo de problema ocasionou este gasto?

1. Remédios
2. Consulta médica
3. Exame de laboratório ou imagem
4. Internação clínica
5. Cirurgia
Outro. _____
99. Não Sei 999. NA [__][__]

374. Como foi que a família lidou com esse gasto?

1. Deixou de comprar alimento
2. Deixou de pagar contas
3. Fez empréstimo de amigo ou familiar
4. Fez empréstimo de banco ou financeira
5. Vendeu algum bem
6. Outro. _____
99. Não Sei 999. NA [__][__]

ESTADO DE SAÚDE

375. Em geral, como você avalia sua saúde? **(Ler as alternativas)**

1. Muito boa
2. Boa
3. Nem ruim, nem boa
4. Ruim
5. Muito ruim
99. Não Sei [__][__]

Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu estado de saúde. Indique qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

376. Mobilidade

1. Não tenho problemas em andar
2. Tenho alguns problemas em andar
3. Estou limitado/a a ficar na cama [__][__]

377. Cuidados Pessoais

4. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
5. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
6. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a

378. Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

379. Dor/Mal Estar

1. Não tenho dores ou mal-estar
2. Tenho dores ou mal-estar moderados
3. Tenho dores ou mal-estar extremos

380. Ansiedade/Depressão

4. Não estou ansioso/a ou deprimido/a
5. Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a
6. Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a

INFORMAÇÃO DO ENTREVISTADO**381.** Nome _____**381A.** Nome do Responsável (* No caso seja entrevistado não seja capaz de responder o questionário sozinho. Assinalar 999. NA nos casos de não se aplica)
_____**382B.** Telefone do entrevistado: _____**382. Endereço do entrevistado****382.A.** Município onde reside: _____**382.B.** Lougradouro (Rua/ Avenida/ Beco): _____

Horário Final [][]:[][]



ANEXO B - Aprovação da PNAUM pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PESQUISA NACIONAL SOBRE ACESSO, UTILIZAÇÃO E PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS NO BRASIL - PNAUM

Pesquisador: Sotero S Mengue

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18947013.6.0000.0008

Instituição Proponente: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 398.131

Data da Relatoria: 16/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise das respostas enviadas pelo pesquisador para as pendências apontadas no Parecer CONEP n. 350.756.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer CONEP n. 350.756.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto ao cronograma apresentado, o mesmo não está adequado, pois informa que o estudo já teve início (01/07/2013). Solicita-se esclarecimento e, caso necessário, adequação do cronograma

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 398.131

Situação do Parecer:

Aprovado

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 17 de Setembro de 2013

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - PNAUM-Serviços



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

PROJETO: Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e promoção do uso racional de Medicamentos (PNAUM)

Prezado(a) Sr(a);

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que pretende avaliar o acesso, o uso racional e a utilização de medicamentos pela população brasileira. A realização deste estudo sobre a assistência farmacêutica (AF), em escala nacional, possibilitará avaliar as políticas de saúde, os investimentos na seleção e aquisição de medicamentos e os principais desafios para garantir a disponibilidade dos medicamentos à população.

A sua colaboração será de extrema valia e consiste em responder a uma entrevista confidencial. A entrevista terá uma duração aproximada de 30 minutos e poderá ser interrompida caso necessite.

Os riscos, prejuízos ou desconfortos que podem ser provocados pela pesquisa são aqueles decorrentes de algum constrangimento referente a algumas perguntas de cunho pessoal. Como benefício, este estudo permitirá o melhor conhecimento dos serviços e da estrutura de assistência farmacêutica no SUS, a fim de propor melhorias nas políticas de assistência à saúde e, conseqüentemente, na qualidade de vida da população brasileira.

As informações obtidas no estudo serão confidenciais e sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual.

Em caso de dúvida, você poderá se comunicar com a Profa. Juliana Álvares, coordenadora do Componente Serviço deste estudo, na Faculdade de Farmácia da UFMG, à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, sala 1034 bloco 2, Belo Horizonte/MG ou pelo telefone (31) 3409-6844 ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que aprovou o projeto de pesquisa pelo parecer nº 398.131 de 16 de setembro de 2013. O endereço da CONEP é SEP 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde. Asa Norte. Brasília/DF. CEP: 70.750-521. O telefone é (61)3315-5878.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e promoção do uso racional de Medicamentos (PNAUM). Fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Sei que minha participação é totalmente voluntária e eu poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. As informações prestadas serão sigilosas.

Local e data: _____ / ____ / _____

Assinatura: _____