



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

FELIPE ASSAN REMONDI

**TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS EM USUÁRIOS DE ALTO
RISCO PELO SUS: NÃO ADESÃO E EFETIVIDADE EM
COORTE POPULACIONAL DE PACIENTES**

Londrina
2019

FELIPE ASSAN REMONDI

**TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS EM USUÁRIOS DE ALTO
RISCO PELO SUS: NÃO ADESÃO E EFETIVIDADE EM
COORTE POPULACIONAL DE PACIENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria Cabrera

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Remondi, Felipe Assan.

TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS EM USUÁRIOS DE ALTO RISCO PELO SUS: :
NÃO ADESÃO E EFETIVIDADE EM COORTE POPULACIONAL DE PACIENTES /
Felipe Assan Remondi. - Londrina, 2019.
109 f.

Orientador: Marcos Aparecido Sarria Cabrera.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Adesão ao tratamento - Tese. 2. Colesterol - Tese. 3. Farmacoepidemiologia - Tese.
4. Doenças Cardiovasculares - Tese. I. Cabrera, Marcos Aparecido Sarria . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

FELIPE ASSAN REMONDI

**TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS EM USUÁRIOS DE ALTO
RISCO PELO SUS: NÃO ADESÃO E EFETIVIDADE EM
COORTE POPULACIONAL DE PACIENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título Doutor em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marcos Aparecido
Sarria Cabrera
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Suzane Virtuoso
Universidade Estadual do Oeste do Paraná -
UNIOESTE

Profa. Dra. Joice Mara Cruciol
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Edmarlon Girotto
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 26 de março de 2019.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que guarda todos os passos do nosso caminhar e permite trilharmos os caminhos que materializam sua vontade.

À minha esposa Gisele e ao meu filho Benjamin, por todo incentivo e sacrifício que ensejaram nesta caminhada, aos quais dedico esta conquista e para os quais me dedico todos os dias para uma vida plena.

Aos meus pais, Cristina e Enio, e irmãos, Renato e Flávia, pela fundação de quem eu sou.

À minha família, especialmente à minha avó Eunice, por ensinarem que o amor floresce de várias formas, basta termos sabedoria e cuidado para permití-lo.

A todos os mestres que encontrei pelo caminho, em especial ao meu orientador, Professor Marcos Cabrera, por estimularem e cederem seus ombros para que eu visse mais do que meus olhos poderiam alcançar.

A todos os colegas e amigos de graduação, pós-graduação, da Secretaria de Estado da Saúde, do Conselho Regional de Farmácia, do Grupo Escoteiro e tantos outros que me fogem a lembrança, mas que igualmente deixaram um pouco de si e hoje são muito de quem sou.

E a todos que torceram, intercederam, toleraram, estimularam ou me acolheram nesta caminhada, sem os quais não teria sido possível chegar até aqui com tamanha felicidade e vontade de fazer mais.

A vocês, meu muito obrigado!

REMONDI, Felipe Assan. **Tratamento de dislipidemias em usuários de alto risco pelo SUS: Não adesão e efetividade em coorte populacional de pacientes.** 2019. 109 folhas. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

O objetivo do trabalho foi analisar a não adesão e a efetividade da terapêutica com hipolipemiantes fornecidos pelo Sistema Único de Saúde para usuários de alto risco do estado do Paraná, entre 2008 e 2013. Para tanto, foi realizada uma coorte retrospectiva com o universo de pacientes assistidos no período de 2008 a 2012, acompanhados até 2013 para avaliação da adesão e do controle laboratorial. As informações foram obtidas no sistema eletrônico da Secretaria de Estado para o gerenciamento do fornecimento destes medicamentos. O cálculo da não adesão foi realizado a partir da combinação da taxa de posse, proporção de dias cobertos e média de dias entre as dispensações, sendo caracterizados como não aderentes os indivíduos que tiveram resultados insatisfatórios em ao menos duas das três medidas realizadas. O controle laboratorial foi avaliado pelos resultados categorizados da lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG). As análises de associação foram realizadas por meio da comparação de médias, correlação e regressão multivariada com distribuição de Poisson ou de Cox. Foram analisados 6751 usuários, sendo que a caracterização da não adesão restringiu-se a 5697 que tiveram quatro ou mais dispensações no período e, paralelamente, a de controle laboratorial para 5596 usuários que possuíam informações deste desfecho passível de avaliação. A população de análise foi composta principalmente por mulheres, indivíduos entre 50 e 59 anos de idade e com predominância de uso da atorvastatina. Observou-se que as regionais de saúde com maior porte populacional apresentaram maior número de usuários vinculados ao programa e, ao mesmo tempo, maior taxa de descontinuidade. A não adesão foi registrada em 37,0% dos usuários, com maior risco no caso do sexo feminino, idade entre 40 e 70 anos residência em regionais de saúde de 300 a 500 mil habitantes. A taxa de desistência na obtenção dos medicamentos em até um ano foi de 29,3%, sendo a persistência inicial (até três dispensações) preponderante (15,6%) em comparação a persistência tardia (até 12 meses; 13,7%). O controle laboratorial inadequado, por sua vez, foi de LDL (>100mg/dL): 45,9%; HDL (<40mg/dL para homens ou <50mg/dL para mulheres): 31,1%; CT (>190mg/dL): 28,0%; e TG (>150mg/dL): 32,3%. Tanto na comparação de médias entre aderentes e não aderentes, quanto na análise multivariada com o controle por fatores de confusão (sexo, idade, medicamento, dose, densidade populacional do local de residência), a não adesão esteve associada a piores taxas de controle para LDL (HR=2,34; IC95% 2,14-2,54), HDL (HR=3,28; IC95% 2,97-3,63), CT (HR=2,99, IC95% 2,69-3,32) e TG (HR=2,34; IC95% 2,13-2,59). As diferenças nos padrões de obtenção, elevada taxa de desistência em um ano, não adesão superior a um terço dos usuários e sua correlação com a falta de controle laboratorial apontam para a necessidade de reconhecer a problemática no sistema de saúde brasileiro e adoção de medidas de aprimoramento das políticas instituídas visando melhor controle das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil.

Palavras-chave: adesão ao tratamento, colesterol, farmacoepidemiologia, hipolipemiantes, doenças cardiovasculares, sistemas único de saúde.

REMONDI, Felipe Assan. **Dyslipidemia treatment on high-risk users of the Brazilian public health system: Non-adherence and effectiveness in a populational cohort of patients.** 2019. 109 folhas. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

The aim of this study was analyze non-adherence and effectiveness of lipid-lowering aggens provided by the Brazilian public health system to high-risk users in the state of Paraná, southern region of Brasil, between 2008 and 2013. It consists of a retrospective cohort with the universe of patients from 2008 to 2012, followed until 2013 for evaluation of adherence and laboratory control. The information was obtained from SISMEDEX, a oficial system for the management of these medicines. The estimation of non-adherence was performed by combining the medication possession rate, proportion of covered days and days-between-fills adherence rate. The individual who had unsatisfactory results in at least two of the three measures was characterized as non-adherent. Laboratory control was evaluated by the categorized results of low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), total cholesterol (TC) and triglycerides (TG). The association analysis were performed by comparing means, correlation and multivariate regression with Poisson distribution or Cox. A total of 6751 users were analyzed, and the non-adherence estimation was restricted to 5697 who had four or more claims in the period. The analysis of laboratory control was performed to 5596 users who had information of this outcome. The analysis population consisted mainly of women, individuals between 50 and 59 years of age and users of atorvastatin. It was also observed that the regions with greater population size had greater number of users. The population density of the region of residence is directly related to the greater number of users who get the medicines, but also a higher rate of discontinuity. Non-adherence was registered in 37.0% of the users, with a higher risk in the case of females, age between 40 and 70 years and residing in a region of 300 to 500 thousand inhabitants. The discontinuation rate for medication in one year was 29.3%, with initial persistence (up to three dispensations) preponderating (15.6%) compared to late persistence (up to 12 months, 13.7%). The inadequate laboratory control to LDL (>100mg/dL) was: 45.9%; HDL (<40mg/dL for men or <50mg/dL for women): 31.1%; CT (>190mg/dL): 28.0%; and TG (>150mg/dL): 32.3%. The comparison of means of laboratory results between adherents and non-adherents and the multivariate controlled analysis (sex, age, drug, dose, place of population density), indicated association with non-adherence and worse control rates for LDL (HR = 2.34, IC 95% 2.14-2.54), HDL (HR = 3.28, IC 95% 2.97-3.63), CT (HR = 2.99, IC95% 69-3, 32) and TG (HR = 2.34, IC 95% 2.13-2.59). The differences in the patterns of use, high dropout rate in one year, non-adherence and their correlation with the lack of effectiveness measured by laboratory control point to the need to recognize the problem in the Brazilian health system and seek policies improvements aiming better control of chronic noncommunicable diseases in Brazil.

Key words: treatment adherence, cholesterol, pharmacoepidemiology, lipid-lowering drugs, cardiovascular diseases, public health system

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema do delineamento do estudo com usuários de hipolipemiantes fornecidos pelo SUS no estado do Paraná entre 2008 e 2013.....	26
Figura 2. Mapa do estado do Paraná com a divisão administrativa-sanitária em 22 Regionais de Saúde.	27
Figura 3. Fluxograma de captação e manipulação dos dados no estudo, baseado em recomendações e ferramentas da área de <i>big data</i>	30
Figura 5. Modelo teórico do estudo para avaliação da adesão e persistência ao tratamento medicamentoso instituído.....	34
Figura 4. Processo de composição da população de análise de usuários de hipolipemiantes do CEAF no estado do Paraná entre 2008 e 2012.....	42
Figura 6. Composição da população de análise dos usuários de hipolipemiantes do CEAF no Estado do Paraná, 2008-2012 e informações sobre o seguimento 2008-2013.	49
Figura 7. Valores médios de LDL, TG e % de usuários com controle adequado entre usuários apenas de atorvastatina (A) ou de bezafibrato (B) no Paraná, Brasil, 2008-2013.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População residente no estado do Paraná segundo Regional de Saúde e faixa etária, 2010.....	28
Tabela 2. Distribuição por sexo, faixa etária e região de saúde da população usuária de análise e subpopulação de análise dos exames laboratoriais no estado do Paraná, 2008-2012.....	43
Tabela 3. Características dos usuários e dos medicamentos solicitados para o tratamento de dislipidemias do CEAF entre usuários de 40-77 anos no Estado do Paraná, 2008-2012.....	50
Tabela 4. População residente entre 40-79 anos de idade, número de usuários de analisados e taxa de usuários/100 mil habitantes segundo regionais de saúde do estado do Paraná, 2008-2012.....	51
Tabela 5. Medidas de não adesão ao tratamento dentre os usuários de hipolipemiantes de 40-77 anos do CEAF no Estado do Paraná considerados persistentes iniciais no período 2008-2013.....	52
Tabela 6. Fatores associados à não persistência inicial, tardia e não adesão dentre os usuários de hipolipemiantes de 40-77 anos do CEAF no Estado do Paraná no período 2008-2013.....	53
Tabela 7. Características da população analisada e conforme adesão ao tratamento a atorvastatina e bezafibrato no estado do Paraná, Brasil, 2008-2013.....	70
Tabela 8. Adesão a atorvastatina e bezafibrato na população com no mínimo três dispensações do estado do Paraná, Brasil, 2008-2013.....	71
Tabela 9. Valores do perfil lipídico ao final do seguimento conforme adesão ao tratamento a atorvastatina ou bezafibrato no Paraná, Brasil, 2008-2013.....	72
Tabela 10. Análise de associação bruta e ajustada por variáveis de confusão entre a adesão e o controle laboratorial em usuários de atorvastatina e bezafibrato no Paraná, Brasil, 2008-2013.....	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Terminologias e definições a serem adotadas para avaliação da não adesão a partir de metodologias de cálculo com base nos registros de dispensação segundo momento do tratamento (iniciação, implementação e descontinuação).....	17
Quadro 2. Recomendações para delineamento de pesquisas sobre adesão ao tratamento e ações adotadas no presente estudo.	19
Quadro 3. Informações disponíveis nas funcionalidades do SISMEDEX captadas para o estudo.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APAC	Autorização de Procedimentos de Alto Custo ou Complexidade
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CELEPAR	Companhia de Tecnologia, Informação e Comunicação do Paraná
CEME	Central de Medicamentos
CID	Classificação Internacional de Doenças
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CT	Colesterol total
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doença Cardiovascular
DP	Desvio Padrão
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF
MDD	Média de Dias entre as Dispensações
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PDC	Proporção de Dias Cobertos
PIB	Produto Interno Bruto
PNAUM	Pesquisa Nacional de Acesso e Uso Racional de Medicamentos
PR	Paraná
RG	Registro Geral
RS	Regional de Saúde
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SISMEDEX	Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
TP	Taxa de Posse

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	15
2.2	ACESSO GRATUITO À MEDICAMENTOS NO BRASIL E O COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	20
2.3	PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA PARA DISLIPIDEMIAS NO SUS	23
3	OBJETIVOS	25
3.1	GERAL	25
3.2	ESPECÍFICOS	25
4	MÉTODOS	26
4.1	DESCRIÇÃO DO ESTUDO	26
4.2	POPULAÇÃO, LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	26
4.2.1	<i>Crítérios de Inclusão</i>	28
4.2.2	<i>Crítérios de Exclusão</i>	28
4.2.3	<i>Perdas</i>	29
4.3	FONTE E TRATAMENTO DOS DADOS	29
4.3.1	<i>Seleção dos Dados de Interesse</i>	30
4.3.2	<i>Pré-Processamento dos dados</i>	31
4.3.3	<i>Processamento dos dados</i>	31
4.4	VARIÁVEIS DE ESTUDO	31
4.4.1	<i>Variáveis descritivas</i>	31
4.4.2	<i>Adesão e Persistência ao Tratamento</i>	34
4.4.3	<i>Variáveis de Efetividade da Terapêutica</i>	38
4.4.4	<i>Desfechos</i>	39
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	39
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	40
4.7	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	41
4.7.1	<i>Composição das populações de análise</i>	41
5	RESULTADOS	44
5.1	ARTIGO 01 – CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA	44
5.2	ARTIGO 02 – PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY	65
5.3	RESUMO EXECUTIVO PARA A SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE	80
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICE	92
	APÊNDICE A – PADRÃO DE SOLICITAÇÃO, EXPORTAÇÃO, PRÉ-PROCESSAMENTO E NORMALIZAÇÃO DOS DADOS	93
	ANEXOS	103
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO TRABALHO NA PLATAFORMA BRASIL	104

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) lideram as causas de morte no mundo. Estima-se que em 2010 dois em cada três óbitos foram registrados em função destas causas, sendo mais de 12 milhões (37,4%) por doenças cardiovasculares (DCV) (LOZANO et al., 2012).

O Brasil reproduz o contexto global (SCHMIDT et al., 2011; SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017; SOUZA et al., 2018) com 38% do total de óbitos decorrentes das DCV e com impacto de R\$37,1 bilhões de reais apenas em 2015, decorrentes do conjunto de mortes prematuras, custos diretos com assistência médica e perdas de produtividade (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

O envelhecimento populacional, crescimento da prevalência de fatores de risco modificáveis e o impacto econômico das DCV apontam para um cenário de agravamento que faz com que o tema represente um dos principais desafios para o sistema de saúde (SCHMIDT et al., 2011; SOUZA et al., 2018).

Dentre todos os elementos que influenciam a ocorrência das DCV, a relação entre alterações nos valores de lipídeos plasmáticos com aumento no desenvolvimento de placas arteroscleróticas é relatada há mais de 50 anos, remontando os primeiros estudos observacionais sobre o assunto no início de 1960 (KANDEL; CASTELLI; GORDON, 1979).

O acumulado de evidências permite inferir com segurança que a redução dos valores de colesterol, especialmente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), tem impacto direto sobre o risco de complicações cardiovasculares (DE VERA et al., 2014) e mortalidade (CTT, 2010; FALUDI et al., 2017).

No Brasil estima-se que cerca de 12,5% da população acima de 18 anos possua alguma forma de hiperlipidemia (LOTUFO et al., 2017), o que equivaleria a mais de 16 milhões de pessoas em 2010 (BRASIL, 2018). Mais do que isso, Lotufo et al. (2016) conduziram estudo que apontou elevada taxa de desconhecimento da condição (41,9%), que revela que as prevalências possam ser maiores do que as estimativas oficiais.

A terapia hipolipemiante, em especial com o uso das estatinas e fibratos, é a forma mais conhecida e utilizada para reduzir o risco cardiovascular, superadas as mudanças nos comportamentos individuais (FALUDI et al., 2017). Metanálise que incluiu mais de 170 mil indivíduos de ensaios clínicos randomizados com o uso de

hipolipemiantes realizados em todo o mundo apontou que, a redução do LDL leva a diminuição de até 10% da mortalidade geral, 20% da mortalidade por doenças cardiovasculares e 21% do número de infartos (CTT, 2010).

A obtenção destes medicamentos no Brasil ocorre pela aquisição direta pelos usuários ou por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Pesquisa nacional sobre uso de medicamentos revelou que do universo de usuários de medicamentos com 18 ou mais anos de idade, 9,4% faziam uso ao menos de uma estatina (DO NASCIMENTO et al., 2018a), sendo que pouco mais do que a metade dos entrevistados os obtiveram gratuitamente pelo SUS (TAVARES et al., 2016a).

O acesso por meio do sistema público é orientado por um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) que indica os critérios para diagnóstico, autorização (inclusão e exclusão), tratamento, monitorização e benefícios esperados (BRASIL, 2002). A primeira linha de tratamento prevista neste PCDT é ofertada diretamente pela atenção básica e, na medida em que novas alternativas terapêuticas são necessárias, pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2010).

Apesar dos esforços para garantia da integralidade da terapêutica, a situação de tratamento e controle das dislipidemias ainda pode ser considerada insatisfatória. Segundo estudo com mais de 15 mil servidores de instituições de ensino superior de todo Brasil, entre indivíduos de 35 a 74 anos com valores elevados de LDL, dentre os indivíduos em tratamento medicamentoso para dislipidemias, apenas 58,3% possuíam níveis desejáveis de LDL (LOTUFO et al., 2016).

A falha em alcançar as metas clínicas é oriunda de uma combinação complexa de diversas situações, incluindo falta de acompanhamento, problemas na definição da conduta terapêutica adequada e, talvez a mais relevante, a baixa adesão ao tratamento (BRASIL, 2016). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define adesão como a extensão na qual o comportamento do paciente coincide com o plano de cuidados acordado com os profissionais de saúde (WHO, 2003; BRASIL, 2016).

Ao avaliarem o fenômeno em doenças crônicas no Brasil, Tavares et al. (2016b) verificaram a prevalência de baixa adesão em 30,8% dos entrevistados. Publicações que investigaram a não adesão apenas para o uso de hipolipemiantes no Brasil e no mundo apontaram prevalências entre 6,5 e 53% (CRAMER et al., 2008; LEE; JOYCE; MCCOMBS, 2016; BOOTH et al., 2017; FRITZEN; MOTTER; PANIZ, 2017; ALFIAN et al., 2018; DO NASCIMENTO et al., 2018b; HOOD et al., 2018; OFORI-ASENSO et

al., 2018).

A relação “adesão-controle” no tratamento com hipolipemiantes e seus efeitos na redução dos benefícios esperados é descrita há anos no meio científico (PROGRAM, 1984) e sustenta que a não adesão influencia diretamente a falta de controle terapêutico (CHI et al., 2014; VODONOS et al., 2015; LEE; JOYCE; MCCOMBS, 2016; VUPPUTURI et al., 2016; GUGLIELMI et al., 2017; KIM et al., 2017). Conseqüentemente, observa-se nestes usuários um maior número de visitas a serviços de emergência (LEE; JOYCE; MCCOMBS, 2016; HOOD et al., 2018), internações (DESHPANDE et al., 2017; HOOD et al., 2018), maiores taxas de mortalidade (RASMUSSEN; CHONG; ALTER, 2007; DE VERA et al., 2014; DESHPANDE et al., 2017; HOOD et al., 2018) e elevação dos custos diretos e indiretos (ZHAO; ZABRISKI; BERTRAM, 2014; DESHPANDE et al., 2017).

Vodonos et al. (2015) apontam que ao incrementar em 10% a taxa de adesão do indivíduo pode-se esperar uma redução de até 7,1mg/dL nos níveis de LDL, sendo que garantir a adesão à terapêutica é tão efetivo quanto dobrar a dose do medicamento. Hood et al. (2018), ao investigarem os efeitos da não adesão a hipolipemiantes em mais de 55 mil pacientes, acrescentam que o mesmo valor de incremento (10%) reduz em 11% as visitas a serviços de emergências, em 6% as hospitalizações e em 9% a mortalidade geral.

Dentre os diversos métodos aplicáveis para investigação da adesão, o cálculo desta variável a partir de informações secundárias como o histórico de dispensações tem sido utilizado por permitir a análise de grandes volumes de informação com baixo custo e boa confiabilidade. Essa técnica considera, em linhas gerais, a quantidade de medicamento obtida e o tempo de tratamento, avaliando a regularidade nesta obtenção. Indivíduos que retiram mais ou menos medicamentos do que o adequado para um determinado período são considerados pouco ou não aderentes (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; RAEBEL et al., 2013).

Mundialmente estas metodologias são amplamente utilizadas (RAEBEL et al., 2013; BOOTH et al., 2017; FRITZEN; MOTTER; PANIZ, 2017; LIMA-DELLAMORA et al., 2017; ALFIAN et al., 2018; OFORI-ASENSO et al., 2018), entretanto, no Brasil tais estudos são menos comuns em razão das fragilidades dos sistemas de informação nacionais. Revisão que discute o uso dessas tecnologias no país aponta que entre as poucas publicações disponíveis nota-se foco no uso de antirretrovirais, com apenas uma sobre imunobiológicos para artrite reumatóide (LIMA-DELLAMORA

et al., 2017).

Sob diversas óticas, a não adesão constitui-se como um problema de saúde pública. Por estar intrinsecamente associada às condições crônicas (WHO, 2003; TAVARES et al., 2016b), tem elevada prevalência e impacto sobre o controle, complicações e mortalidade. Isso, no entanto, não se converte em sua priorização para iniciativas de enfrentamento na perspectiva do atendimento clínico, da produção do conhecimento ou no campo da gestão dos serviços e sistemas de saúde, ainda que seja amplamente conhecida e descrita como um fator de risco modificável (PHAN et al., 2014).

Neste sentido, o presente estudo busca contribuir decisivamente no corpo do conhecimento sobre a problemática no contexto nacional, aplicando uma metodologia pouco explorada no país (LIMA-DELLAMORA et al., 2017), que permite a avaliação de toda uma população usuária do sistema, além de lançar luz sobre a correlação entre a não adesão e a falta de controle terapêutico (efetividade).

Além de fornecer novas evidências sobre o fenômeno, espera-se que os resultados fortaleçam a inserção do contexto brasileiro nas discussões que tratam do tema no meio científico internacional, que carece de dados oriundos de países em desenvolvimento, especialmente de um dos principais sistemas de saúde do mundo, tanto no número de usuários, quanto em extensão territorial.

Ao fazê-lo e garantindo que os achados científicos sejam difundidos entre gestores e trabalhadores, busca-se também fortalecer o processo disruptivo que perpassa a aquisição de novos conhecimentos, incorporação de novas tecnologias e mudanças no horizonte ético, de atuação profissional e do fortalecimento do autocuidado e da autonomia dos usuários.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A presente seção tem por objetivo apresentar os principais conceitos que nortearam o delineamento e a execução do trabalho. Procura ainda constituir base para compreensão das opções metodológicas realizadas e dos resultados do estudo.

Sem a pretensão de compilar o *estado da arte* de publicações que vem investigando o fenômeno ao longo dos anos, esta apresentação discute os elementos teóricos acerca da adesão ao tratamento e suas formas de mensuração, das características de funcionamento do programa público para oferta dos medicamentos no Brasil e as orientações do PCDT de dislipidemias no SUS.

2.1 ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A discussão sobre a adesão ao tratamento permeia grande parte da história da humanidade. Compreendida no sentido amplo como o ato de seguir recomendações relacionadas a preservação ou recuperação da saúde, um dos primeiros registros do assunto remontam a Hipócrates (460-370 a.C.) que já indicava a necessidade dos “médicos” estarem atentos ao comportamento dos pacientes (VRIJENS et al., 2012).

Os conceitos atualmente adotados começaram a ser construídos a partir de 1975 com o amadurecimento da produção científica que levou a definição dos termos *compliance* e *adherence* como indexadores de artigos científicos (VRIJENS et al., 2012). Atualmente, diversos termos são encontrados para definir o fenômeno, sendo que no Brasil o termo comumente utilizado na prática clínica e científica é o adesão (BRASIL, 2016).

Em 2003, a OMS publicou relatório “*Adesão a terapias de longo prazo: evidências para ação*” que consolidou a discussão conceitual e de sua pertinência na prática clínica individual e na organização dos serviços de saúde (WHO, 2003). O conceito de adesão da OMS a define como “*extensão na qual o comportamento do paciente coincide com o plano de cuidados acordado com os profissionais de saúde*” (WHO, 2003; BRASIL, 2016, p. 16).

Apesar de abrangente e mundialmente aceita, esta definição não se mostra suficiente para compreender a complexidade do fenômeno, uma vez que existem várias formas do indivíduo aderir ou não ao tratamento, cada qual com causas e ações de manejo (GELLAD et al., 2017).

O binômio adesão/não adesão é mensurado por diferentes técnicas, sendo classicamente divididas em duas categorias: métodos diretos e indiretos, cada qual com suas vantagens e desvantagens, sem consenso sobre um “padrão ouro” (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os métodos diretos compreendem todas as formas de mensuração objetiva da utilização do medicamento, como a observação direta do tratamento ou a dosagem do fármaco, metabólito ou marcador no plasma ou urina. De maneira geral, tem maior confiabilidade e também maior custo ou complexidade de aplicação (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os indiretos, por sua vez, buscam a simplificação da avaliação do comportamento de adesão com o uso de questionários aos usuários ou profissionais de saúde, contagem de comprimidos, registros de dispensação, diários de medicação, entre outros. Na medida em que a simplificação torna a mensuração do fenômeno menos custosa, há introdução de alguns vieses teóricos que precisam ser reconhecidos como limitações no delineamento e interpretação dos resultados (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Com o crescimento da disponibilidade de informações e o desenvolvimento de técnicas de análise de grandes volumes de dados (*big data*), o uso de métodos indiretos baseados nos registros de dispensações têm permitido a avaliação da não adesão em grandes conjuntos populacionais. São técnicas úteis para obter medidas rápidas que contribuem tanto para a produção científica, quanto para os serviços identificarem e implementarem ações que minimizem o problema (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; RAEBEL et al., 2013; LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

Essencialmente, estes métodos consideram a relação entre o número de comprimidos obtidos, o tempo para o qual esta quantidade é suficiente segundo a prescrição médica (“equivalente-dias”) e o período de acompanhamento do usuário (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; RAEBEL et al., 2013; LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

Sua principal limitação refere-se ao fato de que a simples obtenção, ainda que em quantidade suficiente, não determina que o sujeito está ingerindo ou administrando o produto da maneira acordada. Ademais, há a necessidade de sistemas de informação bem estruturados e “fechados”, ou seja, que possuam registros de todas as obtenções realizadas pelo sujeito (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Outros elementos têm sido agregados à compreensão da adesão (VRIJENS et al., 2012). Com o intuito de contribuir no detalhamento do conceito para utilização de técnicas de mensuração baseada na rotina de dispensação, Raebel et al. (2013) propuseram a organização de um conjunto de conceitos de acordo com a natureza do comportamento, que podem ser agrupados em três momentos (VRIJENS et al., 2012): iniciação, implementação e descontinuação (Quadro 1).

Quadro 1. Terminologias e definições a serem adotadas para avaliação da não adesão a partir de metodologias de cálculo com base nos registros de dispensação segundo momento do tratamento (iniciação, implementação e descontinuação).

Iniciação	
Adesão primária	Ocorrência da dispensação pela primeira vez dentro de um período de tempo definido após a prescrição do medicamento.
Não adesão primária	Falha na obtenção do medicamento em um período de tempo definido após a prescrição.
Implementação	
Adesão secundária	Medida da adesão para os pacientes considerados aderentes primários. Para sua avaliação pode considerar como requisito um número mínimo de dispensações ou de tempo para o qual obteve medicamento.
Não adesão secundária	Quando a medida da adesão secundária não atende os parâmetros mínimos desejáveis: a) tenha recebido medicamentos para menos do que 80% do tempo entre a primeira dispensação e o final do período de observação OU b) com lacunas de abastecimento superiores a 20% do tempo entre a primeira dispensação e final do período de observação. Por convenção o padrão é fixado em 80%, podendo ser diferente com base em evidências específicas.
Persistência de estágio inicial	Após a 1ª dispensação (adesão primária), obtenção regular do medicamento por um período mínimo de tempo entre a primeira e última dispensação. O intervalo de tempo é definido conforme as características do medicamento, sendo normalmente inferior a seis meses.
Persistência de estágio tardio	Obtenção do medicamento por um período de tempo entre a primeira e última dispensação igual ou superior a seis meses, um ano ou mais tempo, conforme características do medicamento.
Descontinuação	
Descontinuidade	Ausência de dispensação por um intervalo predefinido considerando o esgotamento de estoques eventualmente acumulados, por exemplo 90 ou 180 dias.
Não persistência de estágio inicial	Descontinuação na obtenção do medicamento antes de um tempo mínimo, definido conforme características do medicamento e normalmente inferior a seis meses.
Não persistência de estágio tardio	Descontinuação na obtenção dos medicamentos no período de tempo de seis meses, um ano ou mais tempo, conforme características do medicamento.

Fonte: Adaptado de Raebel et al. (2013) e Vrijjens et al. (2012)

Diversas técnicas podem ser utilizadas para calcular a adesão a partir dos registros de dispensação, sendo empregadas conforme os cenários de pesquisa e da praticidade de uso. Elas podem ser divididas em dois grupos conforme o produto de sua mensuração: (a) os períodos da disponibilidade para uso do medicamento consequente à dispensação (cobertura do tratamento) ou (b) possíveis lacunas decorrentes do recebimento irregular (gap) (LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

O cálculo da cobertura do tratamento é realizado pela divisão entre a quantidade “equivalente-dias” para os quais o medicamento é fornecido e o tempo total de acompanhamento do usuário, expresso em valores percentuais. São exemplos de medidas de cobertura: *Medication Possession Ratio (MPR)*, *Proportion of days covered (PDC)* e *Days between fills adherence rate (DBR)* (RAEBEL et al., 2013; LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

As análises de lacunas são expressas como a diferença entre o período total de observação e o número de “equivalentes-dias” de posse, sendo exemplos de técnicas a *Continuous multiple-interval of medication gaps (CMG)* e a *Continuous multiple-interval of medication availability (CMA)* (RAEBEL et al., 2013; LIMA-DELLAMORA et al., 2017).

As medidas de adesão com base na rotina de dispensações podem ser expressas em valores contínuos ou categorizadas a partir de um limiar geralmente definido em 80%, ou seja, o usuário que tiver uma cobertura superior a 80% ou lacunas inferiores a 20% do período de observação é considerado aderente (RAEBEL et al., 2013).

Apesar desta convenção, existem discussões no meio científico sobre a uniformização do valor de 80% para todos os fármacos e condições. Especificamente sobre sua aplicabilidade aos fármacos hipolipemiantes, estudos que utilizaram técnicas de modelagem virtuais (STAUFFER et al., 2017) ou epidemiológicas (WATANABE; BOUNTHAVONG; CHEN, 2013) indicam possíveis variações, especialmente de acordo com a potência dos medicamentos, sem registrar consenso para uso de limiares diferentes de 80%.

Ao longo de décadas de pesquisas e publicações sobre o assunto, alguns “mitos” foram sendo construídos e tomados como verdades sem que tenham, necessariamente, fundamentos que os sustentem nos dias atuais. Para que pesquisadores e profissionais não incorram em uma discussão ou delineamento de

pesquisa superficial sobre o tema, Gellad et al. (2017) tecem algumas recomendações que foram contempladas no delineamento do presente estudo (Quadro 2).

Quadro 2. Recomendações para delineamento de pesquisas sobre adesão ao tratamento e ações adotadas no presente estudo.

Mito	Recomendação dos autores	Medidas adotadas no presente estudo
Em média, a adesão ao tratamento em doenças crônicas é de 50%	Ao relatar taxas de adesão, é preciso especificar o comportamento, condição, medicamento e contexto na qual foi aferida a medida; Deve-se comparar apenas estudos que abordaram o fenômeno com metodologias semelhantes.	As técnicas e contexto de mensuração foram explicitamente registradas para todos os resultados apresentados ou comparados, destacando como limitação a comparação de resultados de estudos que utilizaram técnicas distintas.
80% de adesão é um limiar apropriado para distinguir aderentes e não aderentes	Para cada estudo é preciso avaliar a relação entre o desfecho e diferentes limiares de categorização; A definição de políticas deve considerar evidências consistentes para indicação dos valores aceitáveis e não apenas valores de corte habituais.	A definição do limiar de corte para não adesão foi realizada <i>a priori</i> pela revisão de literatura e <i>a posteriori</i> pela análise da relação entre o percentual de adesão e o controle laboratorial.
A adesão é estática	O comportamento precisa ser aferido repetidamente ao longo do tempo; Sempre que possível, deve-se utilizar todos os pontos de registro nas análises; Modelagens estatísticas avançadas podem contribuir com a caracterização da adesão; É necessário avaliar a relação entre medidas tempo dependentes e os desfechos, controlando estes fatores quando pertinente.	A avaliação da adesão foi realizada por três medidas distintas que consideraram ou todo o período de tempo de seguimento do usuário ou o comportamento mês a mês do sujeito. Em todas as análises de associação o tempo de seguimento foi incluído como fator de controle.
Medidas autorreferidas são menos úteis do que medidas objetivas (diretas ou indiretas)	É preciso especificar qual o comportamento está sendo mensurado; Quando utilizar medidas autorreferidas, deve-se observar boas práticas na aplicação dos instrumentos (validação, tempo recordatório, entre outras); Só comparar medidas autor referidas e objetivas quando o mesmo comportamento estiver sendo avaliado.	O comportamento mensurado referiu-se ao ato de obter os medicamentos (medida indireta). Não foram utilizadas medidas autor referidas e sempre que realizadas comparações entre resultados com distintos métodos esta limitação foi explicitada.

Fonte: Adaptado de Gellad et al. (2017)

Mesmo tendo conceitos bem estabelecidos, técnicas padronizadas e recomendações para a produção de investigações sobre a adesão, todos estes elementos precisam ser adequados ao contexto em que a mensuração é realizada.

Para este estudo, ao considerar que se tratam de técnicas pouco exploradas no Brasil (LIMA-DELLAMORA et al., 2017) e dadas as características institucionais e burocráticas de estruturação do SUS, é preciso compreender os mecanismos de operação para obtenção dos medicamentos no CEAF, bem como os critérios do PCDT para o tratamento de dislipidemias no SUS.

2.2 ACESSO GRATUITO À MEDICAMENTOS NO BRASIL E O COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Desde antes da constituição do SUS, o Brasil já ofertava medicamentos gratuitamente à população. A partir de 1971, a Central de Medicamentos (CEME) realizava a aquisição de um conjunto mínimo de medicamentos para atender ações de saúde essenciais e os distribuía para todo o país. Em 1975 houve a publicação da primeira lista oficial de medicamentos (BRASIL, 2002).

Na década de 1980, o governo passou também a ofertar medicamentos não previstos nas listas oficiais. Classificada como fora do comum, esta ação foi necessária para atender algumas políticas pontuais, originando o conceito “medicamentos excepcionais” (BRASIL, 2010). Apesar disso, os itens foram incorporados às listas oficiais em 1993, contemplando a ciclosporina e eritropoietina para pacientes transplantados e portadores de doenças renais, respectivamente.

Em 2002, o Ministério da Saúde ampliou o conjunto de medicamentos e os incluiu como procedimentos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), com a necessidade de apresentação de formulário de Solicitação de Medicamentos Excepcionais para o registro no sistema e emissão de Autorizações de Procedimentos de Alto Custo ou Complexidade (APAC).

A obtenção destes produtos ficou condicionada ao cumprimento de critérios para o diagnóstico, a indicação, o tratamento e outros parâmetros definidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O novo elenco, as regras e a necessidade de codificação definiu o conceito de “medicamentos de dispensação excepcional ou de alto custo”, cujo a sigla era CMDE (BRASIL, 2010).

A partir de 2004, o entendimento sobre o papel da assistência farmacêutica passou a ganhar novos contornos com a publicação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), definindo-a como *“um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional”* (BRASIL, 2004, p.1).

A partir de então, a oferta de medicamentos no SUS vem sendo operacionalizada por duas perspectivas: financiamento e execução. A primeira refere-se a quem custeia os produtos a serem ofertados e a segunda ao ente federado que compete as ações para garantia da disponibilidade do produto (BRASIL, 2004).

Esta divisão foi implementada em 2006 com a publicação do Pacto pela Saúde, que estabeleceu o bloco de financiamento da assistência farmacêutica com três componentes (BRASIL, 2010):

- Medicamentos Básicos – oferta do conjunto de medicamentos definidos para o tratamento dos principais problemas de saúde da população, com financiamento dos três entes da federação e execução pelos municípios;
- Medicamentos Estratégicos – disponibilização de medicamentos de programas de saúde coordenados nacionalmente por se tratarem de condições de caráter transmissível ou de alto impacto na saúde da população, com o financiamento e execução exclusivamente federal; e
- Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) – oferta de produtos que se destinam ao tratamento de patologias raras ou de baixa prevalência e com custo ou impacto financeiro elevado, com financiamento e execução compartilhada entre Ministério da Saúde e Estados.

Como reflexo da aprovação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica em 2004, o Ministério da Saúde procurou renovar o conceito do CMDE criando em 2009 o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2010).

No CEAF, os medicamentos são ofertados por linhas de cuidado definidas em protocolos e com a definição de três grupos para delimitação das responsabilidades de execução e financiamento (BRASIL, 2010).

- Grupo 01 – medicamento de maior complexidade, elevado impacto financeiro e/ou relacionados ao desenvolvimento do complexo industrial da saúde:
 - Subgrupo 1A – medicamentos adquiridos e financiados pelo governo federal, com distribuição aos Estados;
 - Subgrupo 1B – medicamentos adquiridos pelos Estados com ressarcimento dos valores pelo governo federal;
- Grupo 02 – medicamentos para o tratamento de doenças menos complexas em relação às elencadas no Grupo 01 e/ou para refratariedade à primeira linha de tratamento do Grupo 03, sendo adquiridos e financiados pelos Estados;
- Grupo 03 – medicamentos previstos como primeira linha ou tratamento adjuvante nos PCDT, com aquisição pelos municípios e financiamento tripartite (Componente Básico da Assistência Farmacêutica).

Sob responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde, os medicamentos do CEAf (Grupo 01 e 02) são fornecidos em unidades (farmácias) localizadas nas sedes das regionais de saúde onde são procedidas as etapas de solicitação, avaliação, autorização, dispensação e renovação (BRASIL, 2017).

Este conjunto de etapas com seus procedimentos previstos na legislação determinam na prática que, para obter os medicamentos, o usuário deve apresentar um conjunto de documentos (solicitação), incluindo um Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), a partir do qual é realizada a avaliação clínica da condição do sujeito conforme os critérios definidos pelo PCDT (avaliação).

No caso de cumprimento dos requisitos, a solicitação é deferida e, havendo disponibilidade do medicamento para o atendimento, liberada para início de vigência (autorização) que permite ao usuário obter os medicamentos durante o período de 90 dias, quando deverá reapresentar a documentação para continuidade do tratamento (renovação) (BRASIL, 2017).

No Paraná, para gerenciamento deste componente, foi desenvolvido o Sistema de Medicamentos de Dispensação Especial (SISMEDEX), parceria entre Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA), Ministério da Saúde e Companhia de Tecnologia da Informação e Comunicação do Paraná (CELEPAR), como evolução do

sistema CMDE, programa utilizado pela SESA desde 2005 para o gerenciamento dos medicamentos ofertados nas 22 unidades de farmácias regionais do Estado (SILVA JUNIOR, 2010).

O sistema foi construído como software livre, operacionalizado em ambiente web, utilizando a plataforma Java (J2EE) para codificação e banco de dados PostgreSQL 8.3 para as diversas funcionalidades necessárias à operacionalização do CEAF (SILVA JUNIOR, 2010):

O CEAF constitui-se, portanto, como uma estratégia para garantia da integralidade ao acesso a medicamentos de maior complexidade e sua distinção dos demais componentes visa garantir o equilíbrio financeiro entre os entes federados. Em razão de sua construção histórica e dos valores dos produtos por ele ofertados, obedece a um rito bastante definido, burocrático em comparação com os demais componentes.

O rito padrão complementa-se com o PCDT específico de cada doença. A partir dos critérios e recomendações do protocolo são desempenhadas as ações de operacionalização do CEAF. Assim, a compreensão de cada protocolo é fundamental para o delineamento e análise de pesquisas que envolvam o acesso e padrões de adesão aos medicamentos ofertados neste programa.

2.3 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA PARA DISLIPIDEMIAS NO SUS

O uso de PCDT como ferramenta de normatização do CEAF foi introduzido a partir de 2002 (BRASIL, 2010)(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2010) e, segundo o atual marco legal (BRASIL, 2011), ele corresponde a um:

“documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS” (BRASIL, 2011, p.1)(BRASIL, 2011)

Especificamente para dislipidemias, o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 1015/2002, que aprova o PCDT de “Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares” prevendo a oferta dos fármacos: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, clofibrato, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico, todos pertencentes ao Grupo 02, com responsabilidade de financiamento e execução das Secretarias Estaduais de Saúde (BRASIL, 2002).

Na ocasião, o Paraná padronizou para oferta regular a sinvastatina 20 e 40mg como primeira linha de tratamento das hiperlipidemias, atorvastatina 20mg como segunda linha e, para os casos de hipertrigliceridemias, bezafibrato 200 e 400mg.

De maneira geral, o PCDT orienta o uso dos medicamentos em pacientes com diagnóstico codificado como E78 e suas derivações conforma a Classificação Internacional de Doenças (CID) versão 10 – Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias para usuários fixando como objetivos a redução dos valores plasmáticos dos lipídeos para redução do risco cardiovascular e complicações (BRASIL, 2002).

O protocolo abrangia toda a linha de tratamento farmacológico, estabelecendo os critérios para indicação das estatinas e fibratos de acordo com resultados laboratoriais e histórico clínico do sujeito, buscando racionalizar a utilização destes fármacos para pacientes com elevado risco cardiovascular (BRASIL, 2002).

Além dos critérios de indicação e autorização do uso, o documento previa a necessidade de apresentação de exames laboratoriais antes do início e a cada 3 ou 6 meses para acompanhamento da eficácia e segurança do tratamento, incluindo o perfil lipídico, função hepática e marcador de possível lesão muscular (BRASIL, 2002).

Durante sua vigência, ainda que não tenham sido alteradas as recomendações de uso, a forma de acesso sofreu alteração a partir de 2007 com a inclusão no elenco do “Programa Farmácia Popular do Brasil” e “Aqui tem Farmácia Popular” da sinvastatina nas apresentações de 10, 20 e 40mg (YAMAUTI et al., 2015) e em 2010, quando da evolução do CMDE para CEAF, com a mudança das apresentações de sinvastatina do Grupo 02 para o Grupo 03, que passaram a ser obtidas nas farmácias municipais (BRASIL, 2010).

O PCDT foi atualizado em fevereiro de 2013 com a publicação das Portaria SAS/MS nº 200/2013, que “Aprova o PCDT de Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite”.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar a não adesão e a efetividade da terapêutica com hipolipemiantes fornecidos pelo Sistema Único de Saúde para usuários de alto risco para eventos cardiovasculares.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características dos usuários que obtém os medicamentos para dislipidemias do CEAF;
- Caracterizar a não adesão, a não persistência e seus fatores associados;
- Verificar as taxas de controle laboratorial das dislipidemias;
- Analisar a relação entre a não adesão a terapêutica e o controle laboratorial.

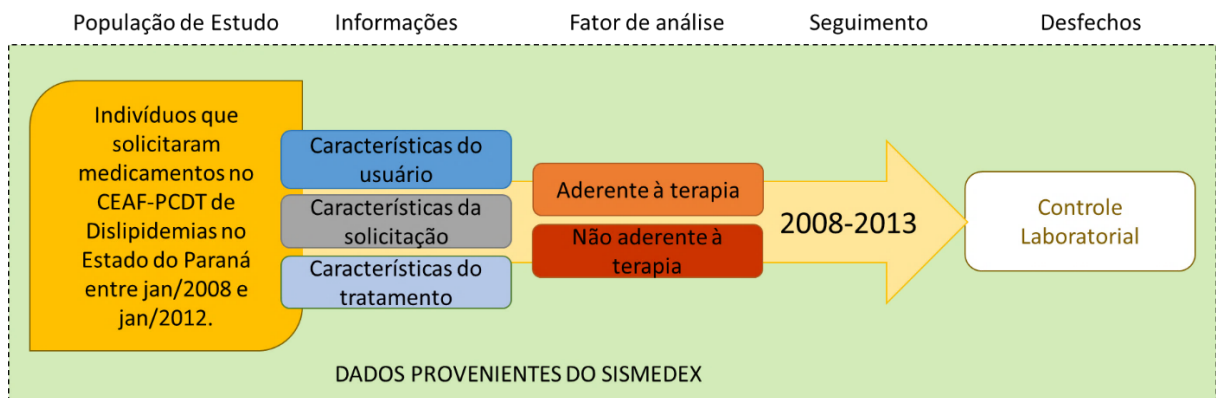
4 MÉTODOS

4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva e dinâmica, baseado em dados secundários. A característica dinâmica corresponde a inclusão de novos indivíduos ao longo do seguimento, realizando a ponderação pelo tempo de acompanhamento de cada um.

As informações sobre os sujeitos foram obtidas do banco de dados do sistema de gerenciamento do CEAF no Paraná (SISMEDEX) entre os anos de 2008 e 2013 para caracterização dos indivíduos, suas solicitações de tratamento, a obtenção dos medicamentos e os resultados laboratoriais (Figura 1). Os dados sobre a obtenção dos medicamentos foram utilizados para avaliação da adesão e posteriormente análise de correlação com o controle laboratorial.

Figura 1. Esquema do delineamento do estudo com usuários de hipolipemiantes fornecidos pelo SUS no estado do Paraná entre 2008 e 2013.



Fonte: Autoria própria.

4.2 POPULAÇÃO, LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

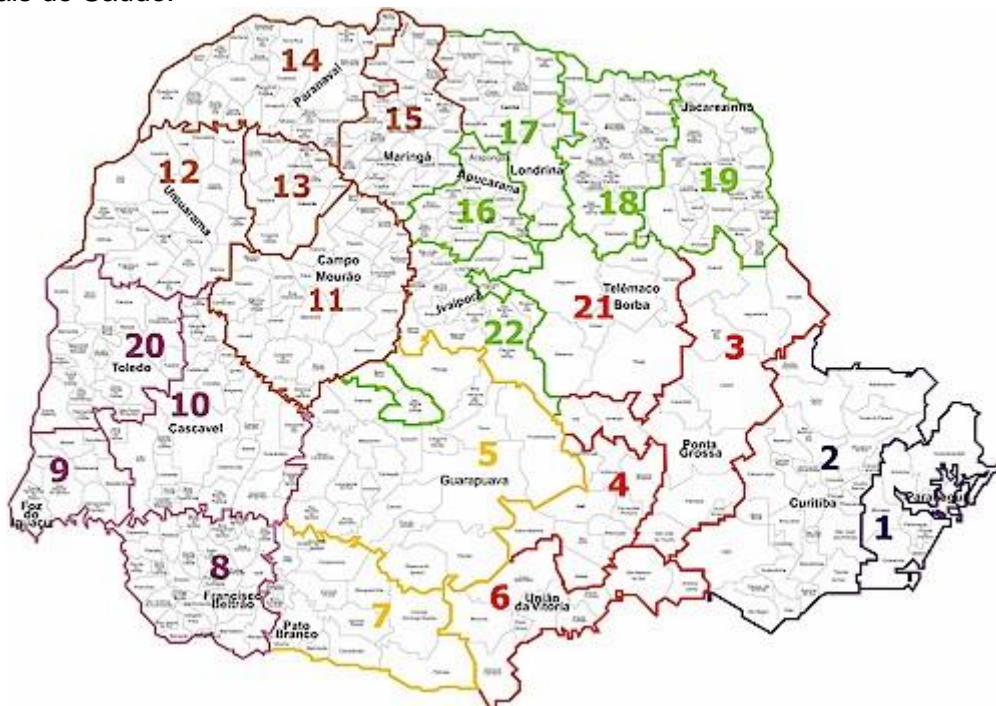
A população de estudo foi constituída pelo universo de usuários que tiveram uma solicitação deferida de medicamentos do PCDT de Dislipidemias nos termos da Portaria SAS/MS nº 1015, de 20 de dezembro de 2002 (BRASIL, 2002), no estado do Paraná, Brasil, entre janeiro de 2008 e janeiro de 2012. O seguimento dos usuários foi realizado até janeiro de 2013, oportunizando ao menos 12 meses de acompanhamento para os indivíduos inseridos na coorte em janeiro de 2012.

A escolha pelos pacientes vinculados ao PCDT de dislipidemias em detrimento de outros protocolos baseou-se na existência de uma linha de tratamento já instituída há alguns anos, por sua forte vinculação à prevenção da mortalidade por DCV e existência de informações laboratoriais para monitoramento das metas terapêuticas pretendidas.

O período de análise, por sua vez, foi definido em função da consolidação do uso do SISMEDEX implantado a partir de 2007 e pela alteração do PCDT em fevereiro de 2013, que levou a alteração dos parâmetros para solicitação, medicamentos ofertados e exames laboratoriais requeridos.

Na ocasião do estudo, o Paraná contava com uma divisão administrativa-sanitária de 22 regionais de saúde (Figura 2), cada uma com uma farmácia para atendimento da população dos municípios adscritos a cada regional. No ano de 2010, o estado possuía 10.444.526 habitantes (Tabela 1), com maior concentração populacional na 2ª Regional de Saúde, sediada na capital do estado (BRASIL, 2018).

Figura 2. Mapa do estado do Paraná com a divisão administrativa-sanitária em 22 Regionais de Saúde.



Fonte: PARANÁ (2013).

Tabela 1. População residente no estado do Paraná segundo Regional de Saúde e faixa etária, 2010.

Região de Saúde	População Residente				Total	%
	0 a 9 anos	10 a 19 anos	20 a 59 anos	60 anos ou mais		
1ª RS Paranaguá	42702	50350	144170	28170	265392	2,5
2ª RS Metropolitana	457684	549136	1901123	315893	3223836	30,9
3ª RS Ponta Grossa	92454	108333	316801	57875	575463	5,5
4ª RS Irati	24764	30424	88327	17447	160962	1,5
5ª RS Guarapuava	71830	89208	235858	44174	441070	4,2
6ª RS União da Vitória	26131	31731	89677	17760	165299	1,6
7ª RS Pato Branco	38217	47843	136485	27248	249793	2,4
8ª RS Francisco Beltrão	46666	62206	187614	41217	337703	3,2
9ª RS Foz do Iguaçu	59140	73563	220654	35438	388795	3,7
10ª RS Cascavel	72483	93235	287873	53794	507385	4,9
11ª RS Campo Mourão	44960	59354	186153	43658	334125	3,2
12ª RS Umuarama	34146	44061	149094	37791	265092	2,5
13ª RS Cianorte	18813	24378	81839	17403	142433	1,4
14ª RS Paranavaí	35463	45639	145031	34411	260544	2,5
15ª RS Maringá	91619	118791	433002	89992	733404	7,0
16ª RS Apucarana	46246	58249	198218	44259	346972	3,3
17ª RS Londrina	114839	142946	502239	111243	871267	8,3
18ª RS Corn. Procopio	29605	39176	124300	32880	225961	2,2
19ª RS Jacarezinho	38791	48399	153455	37466	278111	2,7
20ª RS Toledo	47234	61706	205171	44549	358660	3,4
21ª RS Telêmaco Borba	29064	33236	92146	18476	172922	1,7
22ª RS Ivaiporã	19578	25738	74210	19811	139337	1,3
Total	1482429	1837702	5953440	1170955	10444526	100,0

Fonte: BRASIL, 2018

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos com solicitação para o tratamento de dislipidemias (CID10: E78 - Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias) entre janeiro de 2008 e janeiro de 2012.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os usuários cujo as solicitações foram indeferidas, que nunca obtiveram os medicamentos, que utilizaram apenas o medicamento sinvastatina em quaisquer apresentações disponíveis e/ou que tinham menos de 40 ou mais de 78 anos de idade na solicitação inicial.

A exclusão dos usuários de sinvastatina foi realizada em razão da descontinuidade do fornecimento deste medicamento pelo CEAF ao longo do período de seguimento. Esta exclusão também possibilitou focar nos usuários com elevado risco cardiovascular conforme critérios estabelecidos no PCDT.

A delimitação da idade de estudo, com exclusão dos extremos da distribuição populacional (percentil 5 e 95%), teve por objetivo a busca de maior homogeneidade e correlação clínica com o objeto avaliado, uma vez que se trata da população com maiores complicações decorrentes de causas cardiovasculares preveníveis.

4.2.3 Perdas

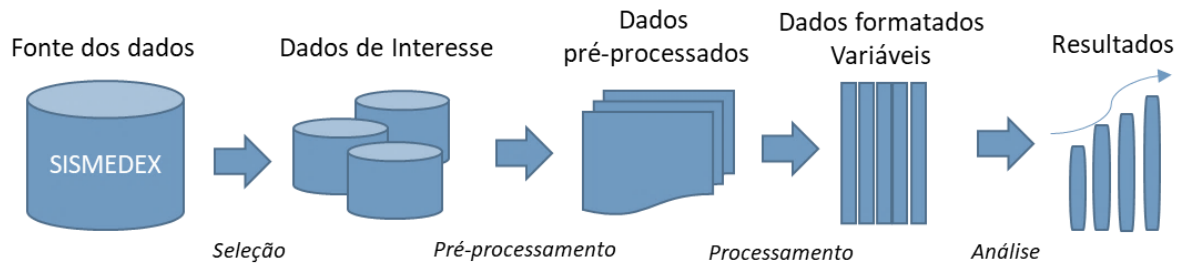
Foram considerados perdas:

- Todos os registros que apresentaram dados faltantes ou inconsistentes nos campos necessários à análise das informações; e
- Especificamente para análise dos resultados laboratoriais, os registros em que:
 - Os valores dos resultados informados não estavam disponíveis no sistema ou não estavam registrados no formato numérico;
 - Os únicos resultados disponíveis referiam-se aos exames apresentados na solicitação inicial do medicamento.

4.3 FONTE E TRATAMENTO DOS DADOS

Ainda que o plano metodológico do presente estudo seja considerado tradicional, buscou-se na área de *big data* fundamentos e recomendações para o delineamento de etapas de tratamento das informações e ferramentas para análise dos dados, de forma a assegurar a manipulação de um conjunto robusto de informações, convertendo-as em variáveis passíveis de análise pelas técnicas tradicionais (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma de captação e manipulação dos dados no estudo, baseado em recomendações e ferramentas da área de *big data*.



Fonte: Adaptado de Fayadd et al. *apud* Silva Neto (2010).

4.3.1 Seleção dos Dados de Interesse

Os dados de interesse (Quadro 3) foram solicitados ao gestor estadual do SISMEDEX, excluindo-se as variáveis de identificação direta do usuário, tais como nome, número de documentos, dados de contato e outras.

Quadro 3. Informações disponíveis nas funcionalidades do SISMEDEX captadas para o estudo.

Funcionalidade	Grupo	Dado
Solicitação	Dados do usuário	Data de Nascimento Sexo Naturalidade Peso Altura
	Dados da solicitação	Identificação do Estabelecimento Solicitante Data da Solicitação
	Dados do tratamento	Código CID-10 do diagnóstico Medicamento(s) Quantidade/mês
Avaliação	Dados da avaliação	Data da avaliação Condição da avaliação
	Dados laboratoriais	Resultados dos exames laboratoriais da última renovação*
Dispensação	Dados da dispensação	Data da dispensação Medicamento dispensado Quantidade autorizada Quantidade dispensada

* Exames informados na última renovação: LDL, HDL, TG e CT.

As informações foram extraídas dos bancos originais pela CELEPAR que apresentou um arquivo em formato *Data Frame* passível de tratamento e análise (Apêndice A).

Em razão da arquitetura do sistema, o banco obtido (Quadro 3) possuía mais de 482.912 linhas de registros para cerca de 17 mil indivíduos, ou seja, havia mais de uma linha para um mesmo sujeito, sendo necessário seu processamento prévio.

4.3.2 Pré-Processamento dos dados

Após obtenção do arquivo contendo os dados originais do SISMEDEX, foi realizada a padronização do banco com a identificação das informações de interesse, limpeza de resíduos de exportação e reorganização das informações para cálculo das variáveis desejadas.

A cada ação realizada no pré-processamento foram checados o número de registros e a coerência dos dados exportados nos primeiros registros para garantia da concordância e completude das informações manipuladas.

O pré-processamento resultou um arquivo do Microsoft Excel, com 17018 registros únicos, cada qual com o código de identificação exclusivo para cada sujeito e as informações correspondentes.

4.3.3 Processamento dos dados

O processamento dos dados consistiu na importação do arquivo para o *Software IBM SPSS Statistic* versão 20.0, definição das variáveis e suas categorias, cálculo das variáveis de estudo ainda não disponíveis e a parametrização dos critérios de inclusão e exclusão propostos.

4.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

4.4.1 Variáveis descritivas

Composto pelo conjunto de variáveis sociodemográficas dos usuários e do perfil de utilização dos hipolipemiantes em caráter descritivo individual ou agregado, a saber:

- Idade:
 - Valor contínuo em anos, obtido pela relação entre a data de nascimento e a data da solicitação inicial.
 - Para análise categorizada nas faixas etárias:
 - 40 a 49 anos;
 - 50 a 59 anos;
 - 60 a 69 anos;
 - 70 a 77 anos.
- Sexo:
 - Masculino;
 - Feminino.
- Regional de Saúde (RS) de Residência:
 - Categorização com base na divisão sanitária do estado do Paraná (Figura 2);
 - Para análises descritivas, podem ter sido apresentadas as 5 regionais de saúde com maior ocorrência do número de usuários, agrupando-se as demais como “Outras”.
- Porte da Regional de Saúde de Residência:
 - Para análise de associação, as regionais de saúde de referência foram agrupadas conforme densidade populacional (nº de habitantes, %), sendo:
 - > 500mil: 2ª, 17ª, 15ª, 3ª e 10ª RS (5.911.355 habitantes, 56,6%);
 - 300-500mil habitantes: 5ª, 9ª, 20ª, 16ª, 8ª e 11ª RS (2.207.325 habitantes, 21,1%);
 - <300mil habitantes: 19ª, 1ª, 12ª, 14ª, 7ª, 18ª, 21ª, 6ª, 4ª, 13ª e 22ª RS (2.325.846 habitantes, 22,3%).
- Taxa de usuários/habitante:
 - Para caracterização do perfil geográfico de obtenção dos medicamentos foi calculada a distribuição do número de usuários pelo total de habitantes da região com faixa etária

próxima a do estudo, tomando como base a população residente em 2010 (BRASIL, 2018) e a fórmula:

$$\left(\frac{\text{Número de Usuários da Regional no período 2008 – 2012}}{\text{População Residente de 40 a 79 anos de idade da Regional em 2010}} \right) \times 100.000$$

- Expresso e analisado como valor contínuo (nº de usuários/100 mil habitantes).
- Medicamento solicitado:
 - Atorvastatina 20mg;
 - Bezafibrato 200mg ou 400mg;
 - Uso concomitante de Atorvastatina e Bezafibrato;
- Quantidade mensal do medicamento:
 - Número de comprimidos autorizados para retirada pelo usuário em cada mês, sendo categorizado em:
 - <30 cp/mês;
 - 30 cp/mês;
 - 60 cp/mês;
 - 90 cp/mês;
 - ≥ 120 cp/mês.
 - Considerando as apresentações padrão fornecidas pelo estado e a quantidade mensal autorizada, também foram expressas em doses diárias:
 - Atorvastatina: <20mg/dia; 20mg/dia; 40mg/dia; 60mg/dia; e ≥80mg/dia.
 - Bezafibrato: <200mg/dia; 200mg/dia; 400mg/dia; 600mg/dia; e ≥800mg/dia.
- Tempo de seguimento:
 - Mensurado pelo número de dias entre a primeira e a última dispensação registrada no período como medida contínua.

4.4.2 Adesão e Persistência ao Tratamento

A análise da adesão ao tratamento medicamentoso fundamentou-se no modelo teórico baseado em Raebel et al. (2013), que abrange a avaliação do comportamento em distintos momentos e combina diversas medidas para refinamento dos resultados (Figura 4).

Figura 4. Modelo teórico do estudo para avaliação da adesão e persistência ao tratamento medicamentoso instituído.



*PDC – Proporção de Dias Cobertos; Tp – Taxa de Posse; MDD – Média de Dias entre Dispensações.

Fonte: Adaptado de Raebel et al. (2013)

A avaliação da adesão primária, ato de obter o medicamento após o deferimento do processo, foi avaliada por escala dicotômica simples, “Sim” ou “Não”, sendo utilizada como critério de exclusão da população de análise.

Dentre aqueles que foram considerados aderentes primários, avaliou-se a persistência inicial, o ato de continuar obtendo o medicamento após três dispensações, sendo:

- Persistência inicial
 - Interrupção da obtenção dos medicamentos em três ou menos dispensações. Calculado pelo número de dispensações no período de observação, sendo categorizada em:
 - Sim (> 3 dispensações)
 - Não (≤ 3 dispensações)

Para os usuários considerados persistentes iniciais, a adesão ao tratamento secundária foi mensurada a partir da combinação de três métodos de avaliação, que juntos possibilitaram a melhor compreensão da dimensão e natureza da adesão/não adesão secundária (Figura 4).

Os métodos aplicados para obtenção das medidas de adesão secundária foram baseados nos conceitos de *Medication Possession Ratio (MPR)*, *Proportion of days covered (PDC)* e *Days-between-fills adherence rate (DBAR)*, conforme descrito na literatura científica (RAEBEL et al., 2013; LIMA-DELLAMORA et al., 2017). A escolha por estas técnicas decorreu de sua ampla utilização no meio científico e, especificamente no caso da DBAR, pela adequação a proposta do estudo.

O cálculo da adesão secundária apenas para os usuários que foram considerados persistentes iniciais seguiu a recomendação dos autores do modelo (RAEBEL et al., 2013) e teve por objetivo evitar estimativas erradas do fenômeno. Isto decorre do fato de que todas as técnicas utilizadas para estimar a adesão o fazem a partir do número de meses que o sujeito retirou medicamentos. Quanto menor o número de dispensações, menos precisa a estimativa, sendo aceitável sua aplicação a partir de três dispensações.

Para qualificação do cálculo da adesão, foi obtida a proporção de usuários que retiraram o medicamento em relação ao total de usuários ativos para cada mês em todo estado. Durante todo o período de seguimento, 3 meses apresentaram menos do que 50% do número de usuários com dispensação, caracterizando potenciais lacunas de abastecimento. Estes meses foram descontados do período de cálculo da adesão.

As variáveis de caracterização da adesão secundária, ou para o presente estudo apenas adesão, foram:

- Proporção de dias cobertos (PDC):
 - Obtido pela razão entre o número de dispensações e o período em que o usuário permaneceu com o cadastro ativo no sistema, considerando que cada dispensação se destina ao atendimento de 30 dias, conforme a equação:

$$\left(\frac{\text{Número de dispensações registradas} \times 30}{\text{Total de dias do período}} \right) \times 100$$

- Expresso como valor contínuo (percentual) e analisado categoricamente:
 - Adequado ($\geq 80\%$);
 - Inadequado ($< 80\%$).
- Taxa de posse dos medicamentos (TP):
 - Calculado pela razão entre o número de dias para o qual recebeu o medicamento (quantidade total de comprimidos dispensados dividida pela posologia autorizada) e o número de dias entre a primeira e última dispensação, conforme a equação:

$$\left(\frac{\sum_{x=1}^n (\text{Comprimidos dispensados}_x / \text{Posologia mensal}_x) \times 30}{\text{Data da dispensação}_n - \text{Data da dispensação}_x} \right) \times 100$$

- Expresso em valor contínuo (percentual);
- Para análise de dispersão categorizada por decís (0-10; 10-20; 20-30; 30-40; 40-50; 50-60; 60-70; 70-80; 80-90; 90-100; 100-110; 110-120; e $>120\%$).
- Para composição da medida de adesão e demais análises como valor categorizado dicotômico:
 - Adequado (80 a 120%);
 - Inadequado (< 80 e $> 120\%$).

- Média de dias entre a dispensação dos medicamentos (MDD):
 - Para cada mês do período de seguimento foi calculada a razão entre o período ideal para nova dispensação e o efetivamente praticado. Foi avaliada a média da variabilidade para todos os meses do período em que em o usuário permaneceu com o cadastro ativo, conforme equação:

$$\frac{1}{n} \sum_{x=1}^n \left(\frac{(\text{Comprimidos dispensados}_x / \text{Posologia mensal}_x) \times 30}{\text{Data da dispensação}_{x+1} - \text{Data da dispensação}_x} \right) \times 100$$

- Expresso em valor contínuo (percentual) e analisado conforme valor categorizado:
 - Adequado (80 a 120% ou comparecimento entre 24 a 36 dias);
 - Inadequado (< 80 e > 120% ou comparecimento antes de 24 ou após 36 dias).
- Adesão combinada:
 - A partir da combinação dos métodos apresentados, foi considerado aderente o usuário que obteve resultados inadequados em até uma das medidas realizadas.
 - Expressa e analisada em formato categorizado:
 - Sim (0/3 ou 1/3 inadequadas)
 - Não (2/3 ou 3/3 inadequadas)

A combinação de métodos para avaliação da não adesão secundária teve por objetivo aprimorar os parâmetros de especificidade das medidas no contexto do CEAF, no qual o período de obtenção é limitado a uma dispensação para cada mês e a quantidade dispensada, via de regra, sempre se destina a cobertura de 30 dias de tratamento.

Na medida em que a TP avalia a relação entre a quantidade dispensada e a posologia para o período, a PDC mensura indiretamente o número de comparecimentos do usuário na unidade para obtenção de seus medicamentos. A

MDD por sua vez avalia o comportamento do usuário frente a regularidade de obtenção dos medicamentos mês a mês. Para todas as medidas foram consideradas margens de variabilidade aceitáveis (20%), uma vez que durante os reabastecimentos pode ocorrer finais de semana, feriados ou pequenos imprevistos que não refletem necessariamente a não utilização dos medicamentos conforme preconizado.

Paralelamente à avaliação da adesão secundária, a persistência tardia foi avaliada como a descontinuidade na obtenção dos medicamentos em até 12 meses de seguimento (Figura 4). Foi considerada como descontinuidade a não dispensação por no mínimo 90 dias consecutivos, mesmo após o 12º mês de seguimento. A não-persistência foi, portanto, avaliada como:

- Persistência tardia:
 - Avaliada pela continuidade ou não da obtenção dos medicamentos a partir de 12 meses do início do tratamento, sendo categorizada em:
 - Sim (continuidade das dispensações após 12 meses do início da obtenção)
 - Não (descontinuidade das dispensações até 12 meses do início da obtenção)

4.4.3 Variáveis de Efetividade da Terapêutica

A efetividade da terapêutica foi mensurada por meio da análise dos resultados laboratoriais de controle, no caso o perfil lipídico do último exame registrado no sistema. Exames laboratoriais com data inferior a data da primeira dispensação foram descartados (perda). Para análise foram considerados:

- Valores contínuos das medidas de Colesterol Total (CT), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de alta densidade (HDL) e Triglicerídeos (TG)
- Valores categorizados conforme o PCDT vigente na ocasião do estudo (BRASIL, 2002):
 - CT:
 - Desejável (<190 mg/dL);
 - Alterado (≥190 mg/dL).

- LDL:
 - Desejável (<100 mg/dL);
 - Alterado (\geq 100 mg/dL).
- HDL:
 - Baixo (Homens < 40 mg/dL e Mulheres < 50mg/dL);
 - Desejável (Homens \geq 40 mg/dL e Mulheres \geq 50mg/dL).
- TG:
 - Desejável (<190 mg/dL);
 - Alterado (\geq 190 mg/dL).

4.4.4 Desfechos

Foram consideradas variáveis dependentes do presente estudo em seus distintos recortes analíticos para o teste de hipóteses, com respectivas categorias de referência:

- Persistencia inicial (Não);
- Persistência tardia (Não);
- Adesão secundária combinada (Não);
- Efetividade da terapêutica mensurada pelo controle laboratorial do LDL (Alterado), CT (Alterado), HDL (Baixo) e TG (Alterado).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para análise descritiva, foram utilizadas medidas de ocorrência simples (número absoluto, média, mediana, taxas e percentis) para as variáveis de cada recorte proposto.

As estimativas de adesão e persistência foram expressas como prevalência, pois ainda que tenham sido definidas a partir da avaliação de um conjunto de observações ao longo do tempo, representam uma condição atribuída ao indivíduo para todo o período de observação.

Quando realizadas, a comparação descritiva entre proporções foi executada pelo teste de qui-quadrado, com nível de significância de 5%. As medidas de dispersão acompanharam o respectivo desvio padrão (σ) e análise da normalidade da

distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação de médias foi realizada pelo teste Mann-Whitney e correlação entre variáveis contínuas pelo teste de Spearman.

A avaliação da associação entre fatores e desfecho foram realizadas por meio de análise bruta e ajustada. Pela característica prevalente dos desfechos, para análise de fatores associados à não persistência e não adesão adotou-se a técnica de Modelo Linear Generalizado com distribuição de Poisson, estimativa robusta da variância e controle pelo tempo de seguimento. Para avaliação da não adesão e o controle laboratorial utilizou-se a Regressão de Cox.

Em função da relevância clínica foram incluídas nos modelos ajustados as variáveis categóricas: idade, sexo, porte da regional de saúde de referência. A análise do controle laboratorial considerou ainda o medicamento solicitado e dose do tratamento.

Os resultados das análises de associação foram descritos como risco relativo (RR) ou *Hazard Ratio* (HR), com indicação do intervalo de confiança (IC95%) e valor de p. O nível de significância foi definido em 5%. Importante destacar que por se tratarem de estimativas baseadas em modelagens multivariadas com controle de interações, os valores de RR ou HR obtidos podem não ser iguais aos calculados tradicionalmente.

As análises foram realizadas no programa *IBM SPSS Statistic* versão 20.0.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi elaborado e conduzido de acordo com recomendações de ética em pesquisa vigentes no Brasil sendo submetido para aprovação do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Trabalhador da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina. Os pareceres favoráveis estão registrados na Plataforma Brasil com protocolo CAAE nº 53223115.7.0000.5231 e 53223115.7.3001.5225, respectivamente (Anexo A).

4.7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados da rede serão apresentados no formato de dois artigos científicos e um resumo executivo. Ambos os artigos foram construídos com base nas recomendações da iniciativa STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (MALTA et al., 2010).

Enquanto Artigo 01 contempla o primeiro e segundo objetivos específicos da tese, o Artigo 02 abrange o terceiro e quartos objetivos específicos, versando sobre a hipótese da tese, que a não adesão a tratamento tem influência direta sobre o controle terapêutico.

O resumo executivo, por sua vez, apresenta um compilado das informações para difusão junto aos profissionais de saúde da Secretaria de Estado da Saúde.

4.7.1 Composição da populações e subpopulação de análise

A partir do banco de dados pré-processado, com 17018 registros, foram incluídos 14236 sujeitos com solicitações registradas para o CID-10 E78 e derivações entre 01/01/2008 e 31/01/2012. Os sujeitos não incluídos referiam-se a solicitações registradas após o período de recrutamento e exportadas pela CELEPAR junto ao conjunto de dados (Figura 5).

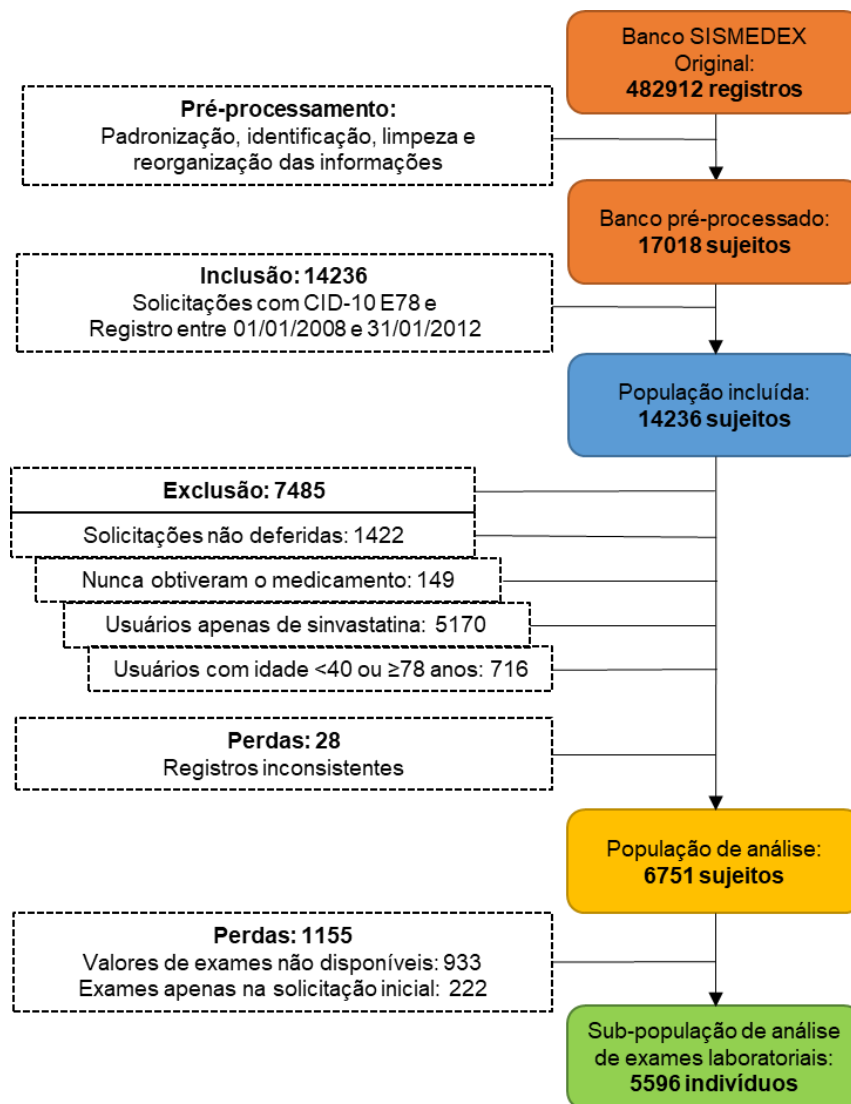
A população de análise do Artigo 01 referiu-se aos 6751 indivíduos que após incluídos cumpriram os critérios de exclusão (7485) e perdas (28). O Artigo 02 restringiu-se aos usuários do Artigo 01 que apresentaram resultados de exames laboratoriais (5596).

O principal motivo de exclusões referiu-se a utilização apenas da sinvastatina no período de seguimento (5170, 69%), seguido das solicitações não deferidas (1422, 19,0%), idade fora do especificado (716, 9,6%) e não adesão primária (149, 2,4%), totalizando 7485 exclusões (Figura 5). Dentre os não deferimentos, as causas foram o encerramento das solicitações (560; 39,6%), não cumprimento dos critérios do PCDT (493; 34,7%), pendências de cadastro (260; 18,3%) e outros motivos (133; 7,4%). As 28 perdas se deram por inconsistências em informações básicas de cadastro.

A indisponibilidade das informações dos exames laboratoriais foi o principal motivo de perdas para composição da subpopulação, representando 80,8% (933) do

total (Figura 5). Destas, 54,7% ocorreram pelo preenchimento dos campos com o uso de caracteres (ex.: “x”, “--”), 26,1% com o uso de elementos textuais ou pequenas narrativas (ex.: “não apresentou”, “renovação”, “HC em férias”), 16,4% por falta de informações e 2,8% com valores discrepantes decorrentes de provável erro de digitação.

Figura 5. Processo de composição da população de análise de usuários de hipolipemiantes do CEAF no estado do Paraná entre 2008 e 2012.



Fonte: Autoria própria.

Os registros com informações apenas do exame apresentado na solicitação inicial (222; 17,9%) também foram considerados perdas uma vez que os mesmos caracterizam a situação de saúde no momento da solicitação, antes da instituição do

tratamento proposto. Esta situação ocorre em função do curto período de tempo no qual estes sujeitos obtiveram seus medicamentos por meio do CEAF, não havendo nova apresentação de exames laboratoriais.

A análise da composição das populações de análise e subpopulação de análise dos exames laboratoriais pelo sexo, faixa etária e região de saúde em que obtém os medicamentos indica que apesar das exclusões observadas, não houve alterações na distribuição entre sexo, faixa etária e principais regiões de residência (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição por sexo, faixa etária e região de saúde da população usuária de análise e subpopulação de análise dos exames laboratoriais no estado do Paraná, 2008-2012.

Variável	População de análise do estudo (N=6751)		Subpopulação de análise exames laboratoriais (N=5596)	
	N	%	N	%
Sexo				
Masculino	2806	41,0	2285	40,8
Feminino	4041	59,0	3311	59,2
Faixa Etária				
40-49	1011	14,8	810	14,5
50-59	2492	36,4	2050	36,6
60-69	2290	33,4	1974	35,3
70-77	985	15,4	711	12,8
Regional de Saúde de Referência				
2ª Metropolitana	2741	40,0	2260	40,4
17ª Londrina	789	11,5	621	11,1
15ª Maringá	636	9,3	490	8,8
3ª Ponta Grossa	562	8,2	475	8,5
11ª Campo Mourão	417	6,1	325	5,8
Outras	1701	24,9	1425	25,0

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 01 – CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

O DESAFIO DA NÃO PERSISTÊNCIA E NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO COM HIPOLIPEMIANTE FORNECIDOS PELO SUS: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA DE BASE POPULACIONAL.

Felipe Assan Remondi¹ e Marcos Aparecido Sarria Cabrera²

¹ Farmacêutico, Mestre em Saúde Coletiva, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. felipe.remondi@gmail.com.

² Médico, Doutor em Ciências Médicas, Universidade Estadual de Londrina.

Resumo

O objetivo do estudo foi descrever o perfil de uso, não persistência, não adesão e fatores associados em usuários de atorvastatina e/ou bezafibrato para dislipidemias, fornecidos pelo Sistema Único de Saúde do Paraná, Brasil. Procedeu-se uma coorte retrospectiva, com dados secundários do universo de pacientes entre 40 e 77 anos de idade assistidos entre 2008 e 2012, com seguimento até 2013. A persistência foi caracterizada pelo período em que o usuário obteve os medicamentos, sendo inicial para até três dispensações e tardia para descontinuidade em até doze meses. O cálculo da não adesão foi realizado para os usuários considerados persistentes iniciais a partir da combinação da taxa de posse, proporção de dias cobertos e média de dias entre as dispensações. Dos 6751 usuários incluídos no estudo, a maioria pertencia ao sexo feminino, com idade entre 50 e 59 anos e em uso de atorvastatina. Observaram-se diferenças regionais importantes na taxa de obtenção, sendo essa diretamente proporcional ao porte da região de residência. Dos que obtiveram os medicamentos, 15,6% foram considerados não persistentes iniciais e outros 13,7% descontinuaram a obtenção antes de doze meses. A não adesão ao tratamento foi constatada em 37,0% dos usuários, com maior risco relacionado ao sexo feminino (RR=1,06, IC95% 1,01-1,10), menores faixas etárias (40-49 anos: RR=1,16, 1,07-1,25; 50-59 anos: RR=1,16, 1,09-1,24; 60-69 anos: RR=1,08, 1,01-1,16) e residir em regionais de saúde de 300 a 500 mil habitantes (RR=1,32; 1,19-1,38). As diferenças geográficas na obtenção, alta taxa de desistência em um ano e baixa adesão ao tratamento apontam para a necessidade do aprimoramento das políticas instituídas para melhor controle das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil.

Palavras-chave: Adesão à Medicação, Dislipidemias, Doenças Cardiovasculares e Sistema Único de Saúde.

Abstract

Fornecido pela revista.

Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil¹ e no mundo². Apesar da diminuição em anos recentes, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam ocupando a principal causa de mortes e de custos com hospitalizações em todas as regiões do país^{1,3}.

Um conjunto de fatores de risco modificáveis impacta na ocorrência das DCV, entre eles as dislipidemias², cuja prevalência estimada na população brasileira pode chegar a 45,5%⁴. Para essa população, os medicamentos hipolipemiantes são a principal ferramenta terapêutica, vencidas as medidas não farmacológicas⁵.

No Sistema Único de Saúde (SUS), a oferta destes medicamentos é realizada com base em um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT)⁶ que indica o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) como estratégia para garantia da integralidade do tratamento para usuários de alto risco. Após primeira linha disponível nas unidades de saúde municipais, os medicamentos fornecidos no CEAF estão disponíveis em farmácias especializadas das Secretarias de Estado da Saúde⁷.

Existe, no entanto, uma importante lacuna entre o tratamento e o controle terapêutico⁸⁻¹⁰. Estudo de coorte multicêntrico com adultos e idosos de todas as regiões do país indicou que apenas 58,3% dos pacientes em tratamento possuem níveis adequados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)⁴.

A diferença é explicada em parte pela não adesão aos tratamentos instituídos¹¹, que, segundo Tavares et al.¹², pode atingir aproximadamente um terço dos usuários de medicamentos contínuos no Brasil. Essa condição impacta decisivamente na elevação dos custos em saúde e manutenção da mortalidade em condições^{13,14} que, em tese, deveriam estar controladas com o uso dos fármacos prescritos¹⁰.

Diante desta situação, o presente trabalho tem por objetivo descrever o perfil dos usuários que obtêm os medicamentos para dislipidemias fornecidos pelo CEAF

no estado do Paraná, caracterizar a não persistência, a não adesão e fatores associados.

Métodos

O delineamento do estudo consiste em uma coorte retrospectiva baseada em dados secundários do universo de usuários de hipolipemiantes do CEAF no Estado do Paraná entre 2008 e 2012.

As informações foram obtidas a partir de banco de dados do Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional (SISMEDEX) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná¹⁵. Este sistema abrange todas as unidades do Estado e permite o gerenciamento de todas as etapas do CEAF, incluindo a solicitação, autorização e dispensação dos medicamentos.

Foram incluídos no estudo, os indivíduos que apresentaram uma solicitação no PCDT de Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares vigente na ocasião⁶, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de janeiro de 2012. Ao início do período de análise, estavam padronizados no estado do Paraná sinvastatina 20 e 40mg, atorvastatina 20mg e bezafibrato 200 e 400mg.

Foram excluídos os indivíduos que as solicitações não foram deferidas, que nunca retiraram o medicamento solicitado ou que eram apenas de sinvastatina, que passou a ser ofertada pelos municípios e farmácias vinculadas ao Programa Farmácia Popular do Brasil durante o período de seguimento. Com o objetivo de obter maior homogeneidade na população de análise, foram excluídos ainda os sujeitos com idade inferior a 40 anos ou superior a 77 anos, que corresponderam a 10% do intervalo de distribuição.

A população de estudo foi acompanhada até janeiro de 2013, garantindo no mínimo 12 meses de seguimento para todos os indivíduos. Registros com dados faltantes, inconsistentes ou cujo as informações sobre as dispensações não possibilitaram o cálculo das medidas de adesão foram considerados perdas.

Para descrição dos padrões geográficos de obtenção dos medicamentos foi calculada a taxa de usuários para 100 mil habitantes em cada região de saúde, por meio da razão entre o número total de solicitações deferidas durante o período de observação e a população entre 40 e 79 anos de idade estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010¹⁶ para cada região do estado.

A avaliação do comportamento de obtenção/uso de medicamentos tomou como referencial o descrito por Raebel et al.¹⁷, utilizando técnicas indiretas de mensuração a partir do conjunto de registros mensais das dispensações ao longo do tempo de seguimento. Os parâmetros mensurados foram:

- Persistência inicial: caracterizada como a continuidade ou não na obtenção dos medicamentos após no mínimo três dispensações;
- Persistência tardia: definida como continuidade ou não da obtenção dos medicamentos após doze meses da primeira dispensação;
- Adesão: mensurada pela combinação de três técnicas, sendo não aderente o sujeito com resultados inadequados em ao menos duas das três medidas avaliadas:
 - Taxa de posse – TP (*Medication Possession Ratio*)¹⁷⁻¹⁹: estima a proporção entre a quantidade de medicamentos obtida e a quantidade necessária para o período, sendo expressa em valores percentuais. Foi considerado satisfatório o usuário que teve posse superior a 80% ou inferior a 120% do necessário para o período de observação;
 - Proporção de dias cobertos – PDC (*Proportion of Days Covered*)¹⁷⁻¹⁹: reflete a proporção do número de dias para os quais o usuário recebeu os medicamentos e período total de observação, sendo expressa em valores percentuais. A obtenção de medicamentos para mais do que 80% do total dias do período foi considerada adequada;
 - Média de dias entre a dispensação – MDD (adaptado do método *Days-between-fills adherence*)^{18,19}: avaliou a média de tempo entre as dispensações mensais. Tomando como referência o período de dias, os usuários com variabilidade na retirada dos medicamentos entre 24 dias (80%) e 36 dias (120%) foi considerado satisfatório.

A combinação dos métodos teve por objetivo permitir avaliação do comportamento de adesão considerando as características do CEAF, onde a definição da periodicidade e quantidade de medicamentos dispensada independe da vontade de usuário.

Como forma de qualificar a estimativa da não adesão, o cálculo das medidas foi realizado apenas para os usuários considerados persistentes iniciais e foram descontados os meses em que foi possível caracterizar lacunas no abastecimento.

Realizou-se análise descritiva exploratória de todas as variáveis, apresentando as frequências absolutas e relativas para: faixa etária (40-49; 50-59; 60-69; 60-69; 70-77 anos), sexo (feminino; masculino), porte da regional de saúde de residência (>500 mil, 300-500 mil e <300 mil habitantes), medicamento (atorvastatina e/ou bezafibrato), dose diária de atorvastatina e/ou bezafibrato e tempo de seguimento (dias).

Quando realizadas, as análises de comparação entre as populações e a correlação entre a taxa de obtenção e o porte da regional de residência utilizaram o teste de qui-quadrado e a correlação de Spermán, respectivamente.

Os desfechos do estudo foram a não persistência inicial, não persistência tardia e não adesão, sendo construídos modelos brutos (univariado) e ajustados (multivariado) para as variáveis faixa etária, sexo e porte da regional de saúde de residência. Os modelos utilizaram técnica de regressão com distribuição de Poisson e estimativa robusta da variância, com controle pelo tempo de seguimento do usuário²⁰.

As medidas de associação foram apresentadas como risco relativo (RR), com respectivos intervalos de confiança (IC95%) e valores de p obtidos pelo teste de Wald, ambos com nível de significância de 5%. Os modelos ajustados foram avaliados pela razão de verossimilhança sendo considerados válidos aqueles com $p < 0,05$. As análises foram realizadas no programa estatístico *IBM SPSS Statistic* versão 20.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (CAAE nº 53223115.7.0000.5231) e do Hospital do Trabalhador da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (CAEE nº 53223115.7.3001.5225).

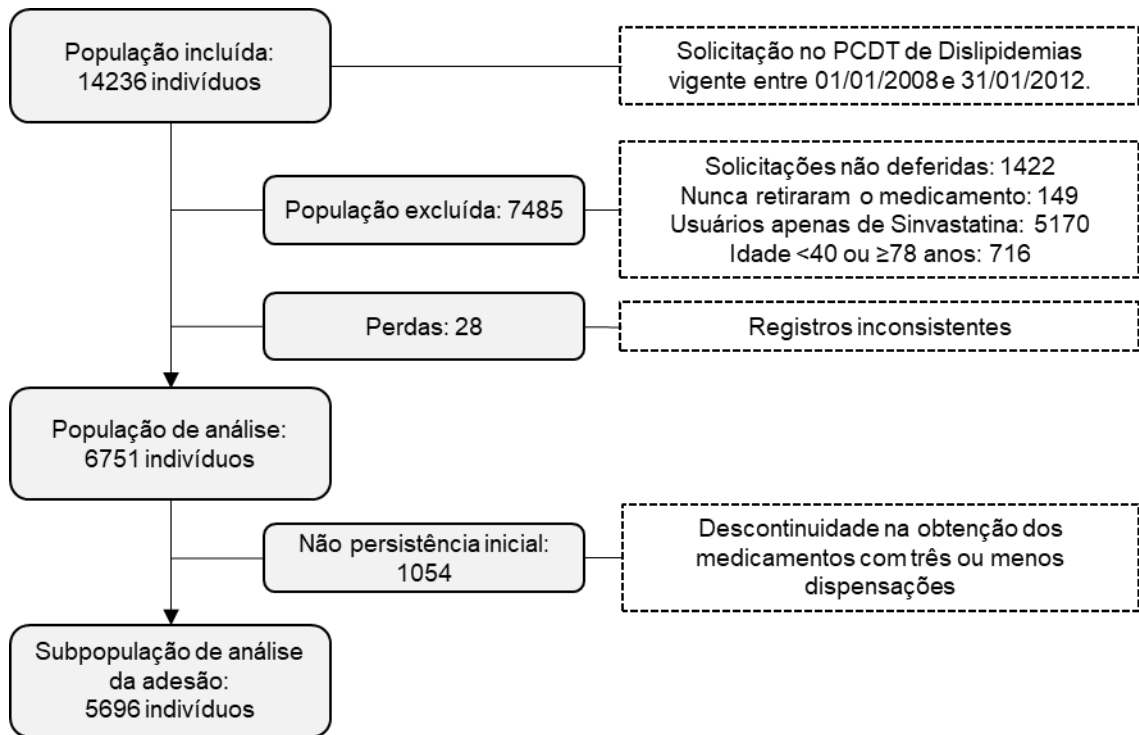
Resultados

A composição da população de análise (Figura 6) foi realizada a partir dos dados processados do SISMEDEX, que indicaram o registro de 14236 solicitações/usuários no período de avaliação (jan/2008-jan/2012) para o PCDT de “Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares”.

Do total de solicitações incluídas, 7485 indivíduos foram excluídos, sendo cumulativamente: 19,0% pelo não deferimento da solicitação, 2,0% por nunca terem retirado os medicamentos, 69,1% por serem usuários apenas de sinvastatina e 9,6%

por possuírem idades abaixo de 40 anos ou superior a 77 anos. Foram registradas 28 perdas em função de dados inconsistentes (Figura 6).

Figura 6. Composição da população de análise dos usuários de hipolipemiantes do CEAf no Estado do Paraná, 2008-2012 e informações sobre o seguimento 2008-2013.



A população de análise totalizou 6751 indivíduos (Tabela 3), com predominância do sexo feminino (59,0%), idade média de 59,7 anos ($\sigma=8,9$). O tempo médio de atividade de cada usuário no sistema foi de 26,3 meses, com variação entre: zero dias/mês até o período completo de seguimento (60 meses).

Não houve alteração estatisticamente significativa na proporção de distribuição dos usuários segundo sexo, faixa etária e porte da regional de saúde de residência entre a população incluída e de análise.

Os medicamentos utilizados foram a atorvastatina ($n=4667$; 66,3%) e bezafibrato ($n=2369$; 33,7%), sendo que, deste montante, 285 usuários (4,2%) faziam uso concomitante das medicações.

Tabela 3. Características dos usuários e dos medicamentos solicitados para o tratamento de dislipidemias do CEAF entre usuários de 40-77 anos no Estado do Paraná, 2008-2012.

Variável	População de análise (N=6751)	
	N	%
Sexo		
Masculino	2765	41,0
Feminino	3986	59,0
Faixa etária		
40-49 anos	1009	14,9
50-59 anos	2505	37,1
60-69 anos	2281	33,8
70-77 anos	956	14,2
Medicamento/dose^{1, 2}		
Atorvastatina	4667	66,3
10mg/dia	56	1,2
20mg/dia	2161	46,3
40mg/dia	1617	34,6
60mg/dia	186	4,0
≥80mg/dia	637	13,6
Bezafibrato	2368	33,7
100mg/dia	3	0,1
200mg/dia	1162	49,1
400mg/dia	1066	45,0
600mg/dia	104	4,4
≥800mg/dia	33	1,4

¹Em função do eventual uso concomitante de ambas as drogas, a soma do total de usuários de atorvastatina e fibratos é superior ao total de usuários analisados.

²Caso tenha ocorrido mudança no regime posológico, foi considerado a última dose autorizada para o usuário.

Considerando as apresentações padrão da atorvastatina 20mg e bezafibrato 200 ou 400mg, a dose usualmente adotada (Tabela 3) para todos os medicamentos avaliados correspondeu, predominantemente, a um comprimido diário de atorvastatina e um ou dois de bezafibrato.

A análise espacial e agregada da obtenção dos medicamentos analisado na população entre 40 e 77 anos indicou diferenças entre as regionais do estado do Paraná, com maior valor de 334,1 e o menor de 7,8 usuários para cada 100 mil habitantes, sendo a média estadual de 188,9 usuários/100 mil habitantes (Tabela 4).

Houve correlação estatisticamente significativa entre o porte populacional e a taxa de obtenção, sendo que quanto maior o porte da regional de saúde de referência do sujeito, maior o número de usuários dos medicamentos (Tabela 4).

Tabela 4. População residente entre 40-79 anos de idade, número de usuários de analisados e taxa de usuários/100 mil habitantes segundo regionais de saúde do estado do Paraná, 2008-2012.

Variável	População 40-79 anos de idade ¹		Número de usuários analisados		Usuários/100 mil habitantes
	N	%	N	%	
Regional de saúde					
1 RS Paranaguá	88231	2,5	19	0,3	21,5
2 RS Metropolitana	1052065	29,4	2717	40,2	258,3
3 RS Ponta Grossa	180944	5,1	558	8,3	308,4
4 RS Irati	53378	1,5	141	2,1	264,2
5 RS Guarapuava	140678	3,9	173	2,6	123,0
6 RS União da Vitória	53890	1,5	23	0,3	42,7
7 RS Pato Branco	83723	2,3	35	0,5	41,8
8 RS Francisco Beltrão	122098	3,4	19	0,3	15,6
9 RS Foz do Iguaçu	124331	3,5	261	3,9	209,9
10 RS Cascavel	169409	4,7	338	5,0	199,5
11 RS Campo Mourão	123621	3,5	413	6,1	334,1
12 RS Umuarama	99861	2,8	197	2,9	197,3
13 RS Cianorte	50578	1,4	62	0,9	122,6
14 RS Paranavaí	94714	2,7	93	1,4	98,2
15 RS Maringá	267955	7,5	626	9,3	233,6
16 RS Apucarana	125801	3,5	10	0,1	7,9
17 RS Londrina	316685	8,9	751	11,1	237,1
18 RS Cornélio Procopio	86493	2,4	71	1,1	82,1
19 RS Jacarezinho	102286	2,9	8	0,1	7,8
20 RS Toledo	129647	3,6	156	2,3	120,3
21 RS Telêmaco Borba	54541	1,5	45	0,7	82,5
22 RS Ivaiporã	52556	1,5	35	0,5	66,6
<i>Total Estadual</i>	<i>3573485</i>	<i>100</i>	<i>6751</i>	<i>100</i>	<i>188,9</i>
Porte populacional²					
> 500 mil	1987058	1361,1	4990	73,9	251,1 ³
300 a 500 mil	766176	524,8	1032	15,3	134,7 ³
< 300 mil	820251	561,9	729	10,8	88,9 ³

¹ Informações referentes ao ano de 2010¹⁶.

² Regionais com >500mil habitantes: 2^a, 17^a, 15^a, 3^a e 10^a RS; 300 a 500 mil habitantes: 5^a, 9^a, 20^a, 16^a, 8^a e 11^a; e <300 mil habitantes: 19^a, 1^a, 12^a, 14^a, 7^a, 18^a, 21^a, 6^a, 4^a, 13^a e 22^a.

³ Diferenças estatisticamente significativa entre os grupos (p<0,01).

Foram considerados não persistentes iniciais 15,3% (N=1054) dos usuários, que deixaram o programa com até três dispensações. Outros 926 usuários (13,7%) vieram a interromper o uso até doze meses após a solicitação inicial, considerados não persistentes tardios. Somadas, a não persistência total em um ano equivale a 29,3% da população (N=1980).

Nos 5697 usuários (84,4%) persistentes iniciais, caracterizou-se a não adesão a partir da combinação das medidas de TP, PDC e MDD (Tabela 5), sendo considerados não aderentes 37,0% (N=2109) dos usuários.

Tabela 5. Medidas de não adesão ao tratamento dentre os usuários de hipolipemiantes de 40-77 anos do CEAF no Estado do Paraná considerados persistentes iniciais no período 2008-2013.

Medidas de não adesão	N	%
Proporção de dias cobertos (PDC)		
Não aderente (< 80%)	1981	34,8
Aderente (≥ 80%)	3716	65,2
Taxa de posse (TP)		
Não aderente (< 80% ou > 120%)	1713	30,1
Aderente (≥ 80% e ≤ 120%)	3984	69,9
Média de dias entre as dispensações (MDD)		
Não aderente (< 80% ou > 120%)	2334	41,0
Aderente (≥ 80% e ≤ 120%)	3363	59,0
Adesão		
Não (2/3 e 3/3)	2109	37,0
Sim (0/3 e 1/3)	3588	63,0

As análises ajustadas (Tabela 6) indicaram que a persistência inicial esteve estatisticamente relacionada a residir em uma regional de saúde com porte superior a 300 mil habitantes. A persistência tardia, por sua vez, teve associação com o sexo feminino e também com residir em regionais de saúde porte intermediário e grande.

Para a não adesão, ser do sexo feminino, pertencer a faixas etárias menores de 70-77 anos de idade e residir em uma regional de porte intermediário (300-500 mil habitantes) estiveram associados ao maior risco.

Especificamente sobre a faixa etária, a análise das proporções de adesão por estrato indicam que quanto menor a idade, maior a taxa de não adesão observada, ainda que estas diferenças não sejam perceptíveis nos riscos estimados (Tabela 6).

Tabela 6. Fatores associados à não persistência inicial, tardia e não adesão dentre os usuários de hipolipemiantes de 40-77 anos do CEAF no Estado do Paraná no período 2008-2013.

Variável Independente	Desfecho		Análise Bruta			Análise Ajustada ¹		
	N	%	RR ²	IC 95%	p	RR ²	IC 95%	p
Não persistência inicial (N=6751)								
Sexo					0,60			0,64
Masculino	436	15,8	0,99	0,98-1,01		1,00	0,99-1,01	
Feminino ³	618	15,5	-	-		-	-	
Faixa etária					0,87			0,82
40-49 anos	175	17,3	1,01	0,99-1,02		1,01	0,99-1,02	
50-59 anos	386	15,4	1,00	0,99-1,01		1,00	0,99-1,01	
60-69 anos	355	15,6	1,00	0,99-1,02		1,00	0,99-1,02	
70-77 anos ³	138	14,4	-	-		-	-	
Porte da Regional de Saúde					<0,001			<0,001
> 500mil hab.	787	15,8	0,99	0,98-1,02		1,01	1,01-1,02	
300-500mil hab.	188	18,8	1,03	1,02-1,04		1,03	1,02-1,04	
< 300mil hab ³	79	10,8	-	-		-	-	
Não persistência tardia (N=5697)								
Sexo					0,01			<0,01
Feminino	617	18,3	1,02	1,01-1,02		1,02	1,01-1,02	
Masculino ³	389	16,7	-	-		-	-	
Faixa etária					0,18			0,18
40-49 anos	159	18,7	1,02	1,00-1,03		1,01	0,99-1,03	
50-59 anos	386	18,2	1,00	0,99-1,02		1,00	0,99-1,01	
60-69 anos	313	16,3	1,01	0,99-1,02		1,00	0,98-1,02	
70-77 anos ³	151	18,5	-	-		-	-	
Porte da Regional de Saúde					<0,001			<0,001
> 500mil hab.	782	18,6	1,03	1,01-1,04		1,02	1,01-1,03	
300-500mil hab.	123	14,6	1,02	1,01-1,04		1,03	1,01-1,04	
< 300mil hab ³	101	15,5	-	-		-	-	
Não adesão (N=5697)								
Sexo					0,02			0,01
Feminino	1283	38,1	1,05	1,01-1,09		1,06	1,01-1,10	
Masculino ³	826	35,5	-	-		-	-	
Faixa etária					0,02			0,03
40-49 anos	362	43,2	1,16	1,07-1,25		1,16	1,07-1,25	
50-59 anos	813	38,4	1,16	1,09-1,24		1,16	1,09-1,24	
60-69 anos	655	34,0	1,01	1,01-1,16		1,08	1,01-1,16	
70-77 anos ³	279	34,1	-	-		-	-	
Porte da Regional de Saúde					<0,001			<0,001
> 500mil hab.	1490	35,5	0,98	0,85-1,13		0,98	0,85-1,12	
300-500mil hab.	399	47,3	1,33	1,13-1,37		1,32	1,19-1,38	
< 300mil hab ³	220	33,8	-	-		-	-	

¹ Ajuste pelas variáveis Sexo, Faixa etária, Porte da Regional de Saúde e tempo de atividade em dias no sistema. Razão de verossimilhança de todos os modelos ajustados: p<0,001.

² Teste de Wald

³ Categoria de Referência

Discussão

Os resultados do estudo apontam uma frequência importante de não adesão ao tratamento (37,0%) e não persistência nos primeiros 12 meses (29,3%). Somado a isso, as diferenças na obtenção entre as regiões do estado, com diferença de até 40 vezes entre a regional de maior e menor taxa, indicam um cenário em que a simples oferta dos medicamentos pode não equivaler a garantia da integralidade e resolutividade das ações do sistema de saúde.

De maneira geral, o Brasil apresenta alta prevalência de acesso aos medicamentos destinados ao tratamento de doenças crônicas, chegando a atingir quase a totalidade de usuários diagnosticados^{21,22}, com predominância de obtenção por meio do SUS²². Apesar deste panorama, os resultados do estudo apontam desigualdades na obtenção e continuidade do tratamento, com diferenças regionais importantes.

De acordo com a legislação¹⁵, a obtenção dos medicamentos via CEAF se dá pela apresentação de um laudo de solicitação, prescrição, exames laboratoriais e outros documentos em uma unidade de dispensação que, no caso, se localizava apenas nos municípios sede das regionais de saúde. Caso autorizado, o usuário passa a receber a medicação e, a cada 90 dias, precisa reapresentar os documentos para continuidade da obtenção dos medicamentos²³.

Durante todas estas ações o usuário se depara com barreiras, definidas como um conjunto de características que atuam aumentando ou obstruindo a capacidade de o indivíduo utilizar serviços de saúde²⁴, que exercem forte influência sobre o CEAF²⁵. No caso, os diferentes padrões de obtenção e posteriormente de persistência podem ser compreendidos pelo conjunto de barreiras geográficas, organizacionais, financeiras e de informação²⁴, por exemplo: a necessidade de deslocamento do usuário até a farmácia localizada nos municípios sede das regionais de saúde (geográfica); disponibilidade de médicos credenciados pelo SUS; estrutura e capacidade de atendimento nas unidades de dispensação; obrigatoriedade de cumprimento de normas burocráticas (organizacionais); capacidade de pagamento de consultas médicas (financeiras); e desconhecimento do CEAF e das normas que o regulam (informação).

Ao analisar as regionais conforme seu porte populacional, aquelas com porte intermediário e grande englobam, de maneira geral, as sedes das macrorregiões de saúde do Estado e maior estrutura assistencial, presença de instituições de ensino

superior na área de saúde e maior desenvolvimento econômico e social¹⁵, fatores que podem minimizar as barreiras para dos usuários que nelas residem.

Se por um lado existem barreiras para a entrada no serviço, os dados revelam que, por outro, os usuários que obtêm têm dificuldades em persistir e aderir aos tratamentos instituídos.

Embora os valores de persistência do estudo estejam compatíveis com a literatura^{14,26-28}, supor que, em um ano, um em cada três usuários deixam de obter os medicamentos e que, durante o período que recebem a medicação, 37,0% são considerados não aderentes, fica evidente a relevância e dimensão do problema, com impactos diretos sobre internações²⁹ e mortalidade cardiovascular^{14,29,30}.

No contexto do estudo, a persistência inicial reflete de maneira mais acentuada os empecilhos burocráticos do CEAF, pois mede a desistência no período em que o sujeito necessita reapresentar pela primeira vez a documentação para continuidade do tratamento²³. A criticidade deste período fica evidente ao considerar que sua ocorrência (15,6%) foi maior a tardia (13,7%), mesmo se dando em um período três vezes menor.

É preciso considerar também outros elementos intrínsecos que influenciam a decisão do sujeito em interromper a obtenção e/ou utilização dos hipolipemiantes seja no primeiro trimestre ou ao final de doze meses, como reações adversas^{28,31,32}, opção por tratamentos não medicamentosos³¹, custo elevado do tratamento^{28,31} e falta de percepção de resultados terapêuticos²⁸.

Somam-se a isso as barreiras para utilização dos serviços que indicam uma situação controversa, na qual residir em regionais de maior porte se relaciona tanto com maior taxa de obtenção quanto maiores prevalências de descontinuidade, inicial e tardia. Rover et al.²⁵ identificaram o estrangulamento dos serviços de saúde no tocante a disponibilidade de médicos credenciados, necessidade de recorrer a consultas particulares, falta de articulação do cuidado e “muros burocráticos” como elementos percebidos por usuários e profissionais de saúde como dificultadores da opção de obter os medicamentos por meio do CEAF.

É possível inferir, portanto, que a obtenção dos medicamentos analisados se dá em um cenário complexo, onde barreiras de natureza organizacional, financeira, geográfica e de informação²⁴ se combinam com características do sujeito e do tratamento^{21,22,33} para formar múltiplos cenários que ora facilitam, ora dificultam a

obtenção e persistência, mas que de maneira geral geram iniquidades na obtenção e dificuldades na continuidade do tratamento.

Deve-se ponderar, no entanto, que a interrupção da retirada dos fármacos no sistema público não significa necessariamente que o sujeito não obteve ou não utilizou as medicações, uma vez que o usuário poderá adquiri-las por meios próprios. Todavia, ao compra-las, há o comprometimento da renda familiar, que chega a ser quase três vezes maior entre os mais pobres, com consequências negativas sobre a manutenção da terapêutica instituída^{21,22}. Outra limitação a ser considerada neste tocante refere-se as descontinuidades por perdas de segmento, como mudanças de endereços ou óbitos.

No contexto nacional, a não adesão ao tratamento em doenças crônicas foi estimada em 30,8%¹², sendo que, especificamente para o CEAF, foi estimada em 32,9%³⁴ em uma cidade da região sul do Brasil. Ambas as estimativas foram realizadas com base em medidas autorreferidas, importantes para a compreensão do fenômeno nas dimensões analisadas, apesar da necessidade de cautela na comparação com o resultado deste estudo.

Estudos que utilizam técnicas de mensuração da não adesão com base nos registros de dispensação são pouco comuns no Brasil e a maior parte envolve o uso de antirretrovirais¹⁸. Trabalho realizado por Dabés, Almeida e Acurcio³⁵, que calculou a PDC em usuários de medicamentos biológicos para doenças reumáticas no CEAF, indicou a taxa de não adesão de 33,5%.

Revisão sistemática que compilou resultados de 82 estudos e 3 milhões de usuários de estatinas com 65 anos ou mais de idade no mundo, mensurando o fenômeno por técnicas semelhantes, apontaram uma não adesão média de 48,2% em novos usuários³⁶. Outras publicações que analisaram faixas etárias mais abrangentes apontaram prevalências entre 13,4 e 55%^{26,27,37,38}.

Há mais de 15 anos a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁰ indica que a não adesão ao tratamento representa um importante desafio para os serviços e sistemas de saúde no mundo. Trata-se de um fenômeno multidimensional determinado por cinco conjunto de fatores relacionados: ao sistema de saúde, a condições sociais e econômicas, à terapia, ao paciente e à doença¹⁰.

Diversos estudos apontam os efeitos colaterais como principal elemento para não adesão intencional ao tratamento com hipolipemiantes^{28,31,32,39}, que compreende a atitude deliberada do usuário em não seguir as recomendações. As reações

adversas mais comuns no uso da atorvastatina são as dores musculares e em articulações, que podem alcançar mais de 20% dos usuários, com relação direta entre sua ocorrência e doses elevadas do medicamento (13,6%) e/ou com o uso concomitante de fibratos (4,2%)⁴⁰. O tratamento com bezafibrato, por sua vez, não apresenta efeitos colaterais relevantes, especialmente após o período de adaptação inicial, onde podem ocorrer distúrbios gastrointestinais e tontura⁴⁰.

Fritzen, Motter e Paniz³⁴ também chamam a atenção para os motivos não intencionais da não adesão aos hipolipemiantes, como dificuldades de lembrar de tomar a medicação e/ou de receberem esquemas terapêuticos com múltiplas doses diárias.

A correlação entre a não adesão e o sexo feminino observada neste estudo difere de publicações que apontam o sexo masculino como de maior risco^{12,26,34}. Contudo, metanálise realizada por Mann et al.⁴¹ somente com estudos sobre estatinas, reforça o achado e o atribui a diversos fatores, entre eles o maior conhecimento sobre seu estado de saúde, que leva a melhor percepção de efeitos adversos e dúvidas sobre a necessidade dos medicamentos.

Por sua vez, a associação entre menores taxas de adesão e faixas etárias mais jovens foi relatada por outros autores^{12,26,41} e pode ser compreendida pela menor percepção do risco de apresentarem doenças cardiovasculares⁴¹ ou até mesmo por menor disponibilidade de tempo para comparecer nas unidades de dispensação que funcionam durante o horário comercial.

Um aspecto a ser considerado é que, por vezes, o usuário delega a um terceiro a obtenção do medicamento alterando os padrões de obtenção, sendo esta uma limitação da análise do presente estudo.

Sobre o porte populacional da região de residência, é possível supor que regionais de porte intermediário combinam elementos dificultadores de regionais de maior e menor porte, como a baixa disponibilidade de serviços e maiores distâncias/dificuldades de deslocamento até a unidade de dispensação. Todavia, a compreensão do achado deste estudo requer novas pesquisas que detalhem melhor e analisem os diversos aspectos associados a distribuição geográfica.

No contexto científico nacional, duas pesquisas abordaram o tema da distribuição geográfica e não adesão, uma a partir das regiões do Brasil¹² e outra pela ótica do grau desenvolvimento socioeconômico das localidades³⁵. Ambas discutiram

que piores índices de desenvolvimento e de organização dos serviços estiveram associados a maiores taxas de não adesão.

Em que pese que o delineamento do estudo tenha limitações características a estudos retrospectivos, sua abrangência populacional, incipiência do desenvolvimento dos sistemas nacionais de informação em saúde e técnicas para caracterização das variáveis de desfecho apoiam a validade dos achados. Novas pesquisas que adotem a mesma proposta metodológica e que incluam outras variáveis devem prosperar na compreensão da problemática e apoio ao desenvolvimento das políticas públicas no Brasil.

Outro aspecto a ser ponderado na avaliação dos resultados é o uso de método indireto para estimar a não adesão, pois essa classificação nem sempre é suficiente para inferir que o usuário tenha utilizado ou não o produto conforme preconizado. Contudo, a facilidade e baixo custo de obtenção desta medida em larga escala, sua boa correlação com desfechos clínicos⁴² e ampla utilização no meio científico^{17,18,26,27,31} garantem sua pertinência e aplicabilidade.

Apesar de uma estrutura robusta e inúmeros esforços para garantia de que os usuários obtenham medicamentos de maior custo ou complexidade que o CEAF proporciona no âmbito do SUS^{23,34,43}, é preciso buscar o aprimoramento deste programa para mitigação das barreiras observadas.

Do ponto de vista da facilidade de obtenção, a descentralização da obtenção dos medicamentos para unidades mais próximas dos usuários^{21,43}, a simplificação das exigências burocráticas para obtenção/renovação do tratamento^{25,43} e divulgação da disponibilidade e regras do CEAF para prescritores⁴³ são alguns elementos a serem considerados pelos gestores do SUS.

A despeito do método de análise utilizado, é possível que os próprios sistemas informatizados de gerenciamento executem algoritmos de avaliação da não adesão e não persistência no intuito de emitir alertas que permitam a identificação dos usuários potencialmente não aderentes para implementação de ações específicas.

Especificamente sobre o cuidado dos usuários, inúmeras estratégias podem ser utilizadas para manejo da não adesão ao tratamento e diminuição de seus impactos negativos, incluindo lembretes, revisão da terapia instituída, aconselhamento com técnicas educacionais, motivacionais e cognitivas, oferta de incentivos aos usuários, entre outras^{9,44}.

Seja qual for o caminho adotado, o primeiro passo é admitir que a problemática exige um olhar diferenciado sobre a assistência farmacêutica, na qual as ações de gestão clínica do uso de medicamentos equivalem aos aspectos técnico-logísticos⁴⁵.

Neste novo paradigma, o investimento em estruturas e serviços que ampliem o atendimento do usuário, para além da entrega dos medicamentos, é tão importante quanto os valores empregados para aquisição e oferta do produto.

Referências

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 [citado 2 de junho de 2018];377(9781):1949–61.
2. WHO. World Health Organization. Preventing Chronic Disease: A Vital Investment [Internet]. Geneva; 2005 [citado 2 de junho de 2018]. 13 p. Available at:
http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/foreword.pdf?ua=1
3. Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39–46.
4. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):568–76.
5. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1–76.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 1015 de 24 de dezembro de 2002. Aprova o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DISLIPIDEMIAS em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. 2002.
7. Brasil; Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 02, de 28 de setembro de 2017. *Diário Oficial da União* 03 out 2017; 2017. Suplemento: pg 61.
8. Bates T, Connaughton V, Watts G. Non-adherence to statin therapy: a major

- challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):2973–85.
9. Phan K, Gomez Y-H, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(40):6314–24.
 10. WHO. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: 2003 [citado 1 de junho de 2018]. 211 p. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>
 11. WHO. World Health Organization. Essential medicines [Internet]. Geneva: 2017 [citado 24 de fevereiro de 2018]. Available at: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/
 12. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2): 10s.
 13. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Rev* 2532 www.thelancet.com. 2016;388: 2532-2561.
 14. Deshpande S, Quek RGW, Forbes CA, de Kock S, Kleijnen J, Gandra SR, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):769–78.
 15. Paraná S de E da S. Plano Estadual de Saúde Paraná 2012-2015. Curitiba: SESA - Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2013. 220 p.
 16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População residente segundo Região de Saúde (CIR). Período 2010. [Internet]. Informações de Saúde. Demográficas e Socioeconômicas. 2018. Available at: <http://www2.datasus.gov.br/>
 17. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013; 51(8 SUPPL.3): S11-21.
 18. Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LG dos SL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad Saude Publica*. 2017;33(3):e00136216.

19. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Prospective validation of eight different adherence measures for use with administrative claims data among patients with schizophrenia. *Value Heal.* 2009;12(6):989–95.
20. Velasque L de S. Aplicação dos modelos de Cox e Poisson para obter medidas de efeito em um estudo de coorte [Internet]. Fundação Oswaldo Cruz; 2011. Available at: file:///C:/Users/felip/Desktop/tese_entregue_ENSP.pdf
21. Oliveira MA, Luiza VL, Tavares NUL, Mengue SS, Arrais PSD, Farias MR, et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: A multidimensional approach. *Rev Saude Publica.* 2016;50(2): 6s.
22. Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, Costa KS, Mengue SS, Arrais PSD, et al. Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2016;50(2):7s
23. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da assistência farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 262 p.
24. Travassos C, Castro MSM de. Determinantes e Desigualdades Sociais no Acesso e na Utilização de Serviços de Saúde. In: Giovanella L, organizador. *Políticas e Sistema de Saúde no Brasil.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008. p. 32.
25. Rover MRM, Vargas-Peláez CM, Farias MR, Leite SN. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: a percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Physis Rev Saúde Coletiva.* junho de 2016; 26(2):691–711.
26. Alfian SD, Worawutputtpong P, Schuiling-Veninga CCM, van der Schans J, Bos JHJ, Hak E, et al. Pharmacy-based predictors of non-persistence with and non-adherence to statin treatment among patients on oral diabetes medication in the Netherlands. *Current Medical Research and Opinion.* 2018;24(6):1013-1019.
27. Booth JN, Colantonio LD, Chen L, Rosenson RS, Monda KL, Safford MM, et al. Statin Discontinuation, Reinitiation, and Persistence Patterns among Medicare Beneficiaries after Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(10):e003626.
28. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. 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(5):472–83.
29. Penning-Van Beest FJA, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJP, Herings RMC. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: A cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):154–9.
 30. Kazerooni R, Lim J. Predictors of long-term mortality in new start statin users. *J drug Assess*. 2016;4(1):7–11.
 31. Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. Aalto-Setälä K, organizador. *PLoS One*. 8 de fevereiro de 2018; 13(2):e0191817.
 32. Rosenson RS. Statin non-adherence: clinical consequences and proposed solutions. *F1000Research*. 2016; 5:714.
 33. Nascimento RCRM, Guerra AA, Alvares J, Gomes IC, Godman B, Bennie M, et al. Statin use in Brazil: findings and implications. *Curr Med Res Opin*. 2018. 34(10):1809-1817.
 34. Fritzen JS, Motter FR, Paniz VMV. Regular access and adherence to medications of the specialized component of pharmaceutical services. *Rev Saude Publica*. 2017;51:109.
 35. Dabés CG e S, Almeida AM, Acurcio F de A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(12):2599–609.
 36. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, Curtis AJ, Korhonen MJ, Nelson M, et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73(6):813–9.
 37. Wade RL, Patel JG, Hill JW, De AP, Harrison DJ. Estimation of Missed Statin Prescription Use in an Administrative Claims Dataset. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):936–42.
 38. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017;263:36–41.

39. Kriegbaum M, Lau SR. Medication non-adherence and uncertainty: Information-seeking and processing in the Danish LIFESTAT survey. *Res Soc Adm Pharm.* 2018. 14(8):736-741.
40. Greenwood Village C, Truven Health Analytics. Atorvastatin: Adult dosing, Adverse effects and Interactions. [Internet]. Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. 2018 [citado 1 de junho de 2018]. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/>
41. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of Nonadherence to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(9):1410–21.
42. Harpe SE. Using Secondary Data Sources for Pharmacoepidemiology and Outcomes Research. *Pharmacotherapy.* 29(2):138–53.
43. Hames MAY, Rover MRM, Silveira T, Leite SN, Storb BH. Usuários de Hipolipemiantes e a Rede de Saúde em uma Capital do Sul do Brasil Users lipid-lowering and health network on a southern brasil's capital Usuarios de hipolipemiantes y red de salud en capital a sur del brasil. *Pesqui Rev Gestão Saúde.* 2017;08:1982–4785.
44. Brasil M da S. Síntese de evidências para políticas de saúde : adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 52 p.
45. Correr CJ, Otuki MF, Soler O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2011;2(3):41–9.

Fontes de financiamento

Para sua realização, a pesquisa recebeu o suporte institucional do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina e da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Nenhum recurso financeiro institucional ou privado foi recebido.

Conflitos de interesse

Inexistem conflitos de interesse de qualquer espécie entre os autores e o objeto do presente estudo.

Colaboradores

Felipe Assan Remondi participou do planejamento, coleta de informações, análises e redação do estudo.

Marcos Aparecido Sarria Cabrera participou do planejamento e redação do estudo.

Agradecimentos

Agradecemos a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, ao Departamento de Assistência Farmacêutica, ao Centro de Medicamentos do Paraná e a Companhia de Tecnologia da Informação e Comunicação do Paraná pela disponibilização dos dados de pesquisa.

5.2 ARTIGO 02 – PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY

ADESÃO E EFETIVIDADE EM COORTE DE USUÁRIOS DE HIPOLIPEMIANTES: BARREIRAS PARA GARANTIA DA INTEGRALIDADE NO SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO

EFETIVIDADE DE HIPOLIPEMIANTES NO BRASIL

Felipe Assan Remondi - Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

Marcos Aparecido Sarria Cabrera - Universidade Estadual de Londrina.

Felipe Assan Remondi;

Rua Piauí, 75, Londrina, Paraná, Brasil. CEP 86020-390;

felipe.remondi@gmail.com.

Palavras-chave: adesão ao tratamento, colesterol, farmacoepidemiologia, hipolipemiantes, doenças cardiovasculares, sistemas de saúde.

Mensagens-chave:

- Entre os usuários de atorvastatina e/ou bezafibrato obtidos pelo sistema público de saúde brasileiro, 36,3% não aderem a terapia, com impacto direto sobre as metas terapêuticas.
- Além de diferenças nas médias dos valores laboratoriais entre o grupo aderente e não aderente para todos os parâmetros analisados, a cada 10% de incremento na taxa adesão dos usuários foi possível observar uma diminuição média de 7,1mg/dL de LDL e 2,4mg/dL de TG.
- Análise multivariada com o controle por variáveis de confusão indicou relação estatisticamente significativa entre a não adesão e o controle inadequado do LDL (HR=2,34; 2,14-2,54), HDL (HR=3,28; 2,97-3,63), colesterol total (HR=2,99; 2,69-3,32) e triglicerídeos (HR=2,34; 2,13-2,59).

RESUMO

Propósito: O objetivo do estudo foi analisar a correlação entre a adesão e o controle laboratorial em usuários de hipolipemiantes com alto risco cardiovascular.

Métodos: Coorte retrospectiva com o universo de usuários de atorvastatina e bezafibrato no estado do Paraná, região sul do Brasil, baseada em dados secundários do período 2008-2013. A adesão foi avaliada para os usuários com quatro ou mais dispensações pela combinação da taxa de posse, proporção de dias cobertos e média de dias entre as dispensações. Os resultados laboratoriais da lipoproteína de baixa densidade (LDL), de alta densidade (HDL), colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG). A análise da relação entre adesão e controle laboratorial foi realizada pela comparação de médias, correlação de proporções e análise multivariada com regressão de Cox e ajuste pelo sexo, faixa etária, medicamento, dose e densidade populacional da região de residência.

Resultados: A população foi composta por 5596 usuários, com predominância do sexo feminino e idade mediana de 60 anos. Dentre os usuários com quatro ou mais dispensações (N=5275), a não adesão foi de 36,3%. O controle foi considerado inadequado para LDL: 45,9%; HDL: 31,1%; CT: 28,0%; e TG: 32,3%. Houve diferenças estatisticamente significantes entre os valores médios e na proporção de indivíduos com resultados inadequados entre o grupo aderente e não aderente. Quanto maior a adesão, melhor controle laboratorial, com diminuição média dos valores de LDL (7,1mg/dL) e TG (2,4mg/dL) para cada 10% de aumento na taxa de posse. A análise multivariada indicou relação estatisticamente significativa entre a não adesão e piores taxas de controle para LDL (HR=2,34; IC95% 2,14-2,54), HDL (HR=3,28; IC95% 2,97-3,63), CT (HR=2,99, IC95% 2,69-3,32) e TG (HR=2,34; IC95% 2,13-2,59).

Conclusões: A baixa adesão ao tratamento influencia diretamente o controle laboratorial das dislipidemias, gerando consequências negativas para os indivíduos e o sistema de saúde como um todo.

1 INTRODUÇÃO

A redução de fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) consiste em um dos principais esforços em todo mundo para a redução da carga de doenças crônicas. Dentre os fatores, a alteração das lipoproteínas plasmáticas, especialmente as de baixa densidade (LDL), é reconhecida como tendo elevado impacto sobre as DCV¹.

O alcance das metas terapêuticas com uso de hipolipemiantes sofre influência direta do comportamento do usuário frente a tomada da medicação, sendo a promoção da adesão reconhecida como uma importante estratégia há mais de 30 anos². Apesar disso e do desenvolvimento científico e assistencial, o problema não só persiste³⁻⁷, mas continua impactando em internações^{5,8}, custos^{8,9} e mortalidade^{5,8}.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferta gratuitamente os medicamentos para o tratamento das dislipidemias por meio de um protocolo clínico¹⁰, o que não reflete necessariamente em melhores taxas de adesão ao tratamento¹¹ ou controle¹² da condição.

Estudos que estimem a adesão em conjuntos completos da população com a utilização de metodologias de avaliação baseada em dados secundários são escassos no Brasil¹³ e podem contribuir tanto para a construção do corpo de conhecimento sobre este fenômeno em um dos principais sistemas de saúde pública do mundo¹⁴, quanto para que os gestores e profissionais de saúde encontrem novos caminhos para garantia da integralidade e eficiência das ações ofertadas. Assim, o objetivo do estudo foi verificar as taxas de controle laboratorial e sua relação com a não adesão em usuários de hipolipemiantes com alto risco cardiovascular em um estado do sul do Brasil.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento e População de Estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva de base populacional para a qual foram selecionados usuários de medicamentos hipolipemiantes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS no estado do Paraná, região sul do Brasil, entre 2008 e 2012.

O CEAF é o programa que contempla a oferta de medicamentos de maior complexidade e custo para população, incluindo de elevado risco cardiovascular e atendendo os critérios previstos em um protocolo clínico estabelecido pelo Ministério

da Saúde¹⁰. No momento da pesquisa, estavam padronizados neste programa a atorvastatina 20mg, o bezafibrato 200mg e de 400mg.

A pesquisa abrangeu todos os usuários entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de janeiro de 2012, com idade entre 40 e 77 anos, em uso de atorvastatina e/ou bezafibrato e com resultados laboratoriais válidos ao final do período de seguimento. Os indivíduos foram acompanhados até 31 de janeiro de 2013, garantindo-se no mínimo 12 meses de seguimento para todos os sujeitos.

2.2 Fonte dos dados

As informações foram extraídas do Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional (SISMEDEX) que abrange todas as unidades públicas de dispensação deste programa no Estado do Paraná. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições participantes e registrado na plataforma nacional de pesquisas com seres humanos.

A caracterização dos sujeitos foi realizada a partir do registro no SISMEDEX, incluindo informações como sexo, idade, medicamento prescrito e posologia. Os dados sobre o uso dos medicamentos decorreram das dispensações mensais (data e quantidade aviada) e os valores dos exames laboratoriais do último monitoramento observado no período de seguimento do indivíduo.

2.3 Caracterização da não adesão

A caracterização da não adesão foi realizada para os indivíduos com no mínimo quatro dispensações registradas no sistema, equivalente a 90 dias ou mais de seguimento (persistência), para obtenção de melhores parâmetros de cálculo¹⁵ por meio da taxa de posse do medicamento (TP)^{13,15}, proporção de dias cobertos (PDC)^{13,15} e média de dias entre as dispensações (MDD)¹³.

Enquanto a TP considerou a razão entre o número total de dias para os quais o indivíduo recebeu a medicação e o total de dias do período de observação, a PDC foi calculada pelo número de dispensações realizadas e o total de dias do seguimento. Para a TP foi considerada adequada a obtenção de 80 a 120% dos medicamentos para o período e para a PDC uma cobertura acima de 80%^{13,15}.

Por fim, a adaptação da MDD refletiu a média de variabilidade de dias entre as dispensações do período¹³, sendo considerado satisfatório o sujeito com média entre 24 (80%) e 36 (120%) dias.

A partir da combinação dos métodos apresentados, foi considerado não aderente o usuário que obteve resultados inadequados em ao menos duas das três medidas realizadas.

2.4 Efetividade da terapia

A efetividade do tratamento foi mensurada por meio dos resultados laboratoriais registrados no sistema para as lipoproteínas de alta e baixa densidade (HDL e LDL), colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) em valores contínuos e categorizados conforme o protocolo do Ministério da Saúde vigente no período do estudo¹⁰. Foram considerados inadequados: HDL < 40mg/dL (homens) e < 50mg/dL (mulheres); LDL \geq 100mg/dL; CT \geq 190mg/dL e TG \geq 150mg/dL. Seguindo os requisitos legais¹⁰, os resultados foram registrados no sistema nunca antes de 180 dias antes da última dispensação.

2.5 Análise estatística

Os resultados foram descritos com a apresentação dos valores absolutos, proporcionais e médias das variáveis de análise. Quando realizadas, a comparação da distribuição foi feita pelo teste de qui-quadrado.

A relação entre adesão e o controle inadequado foi avaliada por meio de comparação de médias, correlação entre proporções e análise multivariada das variáveis categorizadas.

A comparação de médias foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e as análises de correlação entre as proporções pelo teste de Spearman, dada a característica não paramétrica dos dados.

A regressão multivariada utilizou o modelo de Cox com estimação do *Hazard Ratio* e Intervalo de Confiança (IC95%). Os modelos foram ajustados pelo sexo, faixa etária, medicamento, dose e densidade populacional da região de residência. Para todos os casos, foi considerado o nível de significância de 5%. As análises foram conduzidas no software IBM SPSS versão 20.

3 RESULTADOS

3.1 População de estudo

Dentre todos os pedidos de fornecimento da medicação no período de recrutamento, 5596 usuários atendiam aos critérios propostos, com predominância de mulheres e idade mediana de 60 anos. O medicamento mais utilizado foi a atorvastatina, cuja dose com maior prevalência foi de 20mg/dia. Dos usuários de bezafibrato, as doses mais comuns foram de 200mg/dia (Tabela 7).

A avaliação da adesão foi realizada para os usuários com mais de três dispensações durante o período de observação, que totalizou 5275 indivíduos e conservou a proporção de distribuição de sexo, faixa etária e densidade populacional da região de residência em relação à população total.

Tabela 7. Características da população analisada e adesão ao tratamento a atorvastatina e bezafibrato no estado do Paraná, Brasil, 2008-2013.

Variável	Adesão					
	Sim (N=3359)		Não (N=1916)		Total (N=5275)	
	N	%	N	%	N	%
Sexo						
Masculino	1404	65,1	754	34,9	2158	40,9
Feminino	1955	62,7	1162	37,3	3117	59,1
Faixa Etária (anos)						
40-49	442	58,0	320	42,0	762	14,4
50-59	1212	62,5	728	37,5	1940	36,8
60-69	1232	66,4	624	33,6	1856	35,2
70-77	446	66,5	225	33,5	671	12,7
Média (σ)	60,1 (8,7)		59,1 (9,0)		59,6 (8,9)	
Mediana	60		59		60	
Medicamentos obtidos no programa/dose						
Atorvastatina 20mg ²	2437	67,9	1151	32,1	3588	100,0
10mg/dia	22	56,7	17	43,6	39	1,1
20mg/dia	1184	67,7	565	32,3	1749	48,7
40mg/dia	878	66,1	450	33,9	1328	37,0
60mg/dia	112	67,9	53	32,1	165	4,6
≥ 80 mg/dia	353	65,4	187	34,6	540	15,1
Bezafibrato 200 ou 400mg ²	807	55,7	642	44,3	1449	100,0
100mg/dia	2	66,7	1	33,3	3	0,2
200mg/dia	471	56,2	367	43,8	838	57,8
400mg/dia	393	53,0	349	47,0	742	51,2
600mg/dia	42	53,8	36	46,2	78	5,4
≥ 800 mg/dia	12	50,0	12	50,0	24	1,7
Uso concomitante de Atorvastatina e Fibratos ³	115	48,3	123	51,7	238	16,4

Tabela 7 (continuação). Características da população analisada e conforme adesão ao tratamento a atorvastatina e bezafibrato no estado do Paraná, Brasil, 2008-2013.

Variável	Adesão					
	Sim (N=3359)		Não (N=1916)		Total (N=5275)	
	N	%	N	%	N	%
Densidade populacional da região de residência⁵						
>500mil habitantes	1341	34,6	2539	65,4	3880	73,6
300-500 mil habitantes	372	47,0	420	53,0	792	15,0
<300mil habitantes	203	33,7	400	65,4	603	11,4
Tempo de seguimento (meses)						
Média (σ)	27,7 (16,6)		32,9 (17,5)		30,3 (17,1)	
Mediana	24		31		28	

¹ Calculadas apenas para os usuários considerados persistentes iniciais.

² Valor percentual apresentado para os medicamentos obtidos. A totalização do usuários conforme a dose do medicamento é superior ao total de usuários do fármaco em razão da possibilidade de uso concomitante dos mesmos.

³ Sem diferença entre a população total e usuários com 4 ou mais dispensações (p=0,50).

3.2 Adesão ao tratamento

A não adesão calculada pela combinação das medidas da TP, PDC e MDD foi de 36,3% (Tabela 8). Os não aderentes foram compostos por indivíduos de 40 a 49 anos de idade, em uso de 10mg diários de atorvastatina e/ou mais de 800mg/dia de bezafibrato e residentes em regiões com menos de 300 ou mais de 500mil habitantes (Tabela 7).

Tabela 8. Adesão a atorvastatina e bezafibrato na população com no mínimo três dispensações do estado do Paraná, Brasil, 2008-2013.

Medidas de não adesão ¹	N	%
Proporção de dias cobertos (PDC)		
Não aderente (< 80%)	1820	34,5
Aderente	3455	65,5
Taxa de posse (TP)		
Não aderente (< 80% ou > 120%)	1558	29,5
Aderente	3717	70,5
Média de dias entre as dispensações (MDD)		
Não aderente (< 80% ou > 120%)	2208	41,9
Aderente	3067	58,1
Adesão combinada		
Não	1916	36,3
Sim	3359	63,7

¹ Calculado apenas para os usuários considerados persistentes iniciais (N=5275)

3.3 Controle laboratorial

Os resultados laboratoriais avaliados refletem a condição clínica do usuário, em média, após 754,9 dias ($\sigma=527,1$) da primeira dispensação e 70,3 dias ($\sigma=18,2$) da última dispensação registrada no período.

Os valores médios observados para a totalidade da população foram LDL: 104,0mg/dL ($\sigma=55,3$); HDL: 51,5mg/dL ($\sigma=13,2$); CT: 174,1mg/dL ($\sigma=52,7$) e TG: 151,0mg/dL ($\sigma=97,4$). A comparação entre os grupos aderente e não aderente indicou diferença estatisticamente significativa entre as médias (Tabela 9).

Ao categorizar os valores conforme o preconizado pelo programa, apresentaram resultados inadequados: 45,9% para LDL, 31,1% para HDL, 28,0% para CT e 32,3% para TG, no último exame apresentado no período de seguimento. Igualmente à comparação de valores médios, houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções de controle nos grupos aderente a não aderente (Tabela 9).

Tabela 9. Valores do perfil lipídico ao final do seguimento conforme adesão ao tratamento a atorvastatina ou bezafibrato no Paraná, Brasil, 2008-2013.

	Não Aderentes		Aderentes	
	N	%	N	%
TG				
Inadequado (≥ 150 mg/dL) ¹	823	43,0	880	26,2
Média (DP) ²	162,3 (65,9)		144,7 (69,7)	
CT				
Inadequado (≥ 190 mg/dL) ¹	827	43,2	651	19,4
Média (DP) ²	190,1 (58,7)		163,9 (46,6)	
LDL ³				
Inadequado (≥ 100 mg/dL) ¹	1136	60,7	1089	33,6
Média (DP) ²	122,7 (58,5)		91,81 (50,6)	
HDL				
Inadequado ¹ (≤ 40 mg/dL para homens e ≤ 50 mg/dL para mulheres)	970	50,6	670	20,0
Média (DP) – Homens ²	42,4 (13,1)		51,7 (11,5)	
Média (DP) – Mulheres ²	49,1 (13,2)		57,0 (11,5)	

¹ Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

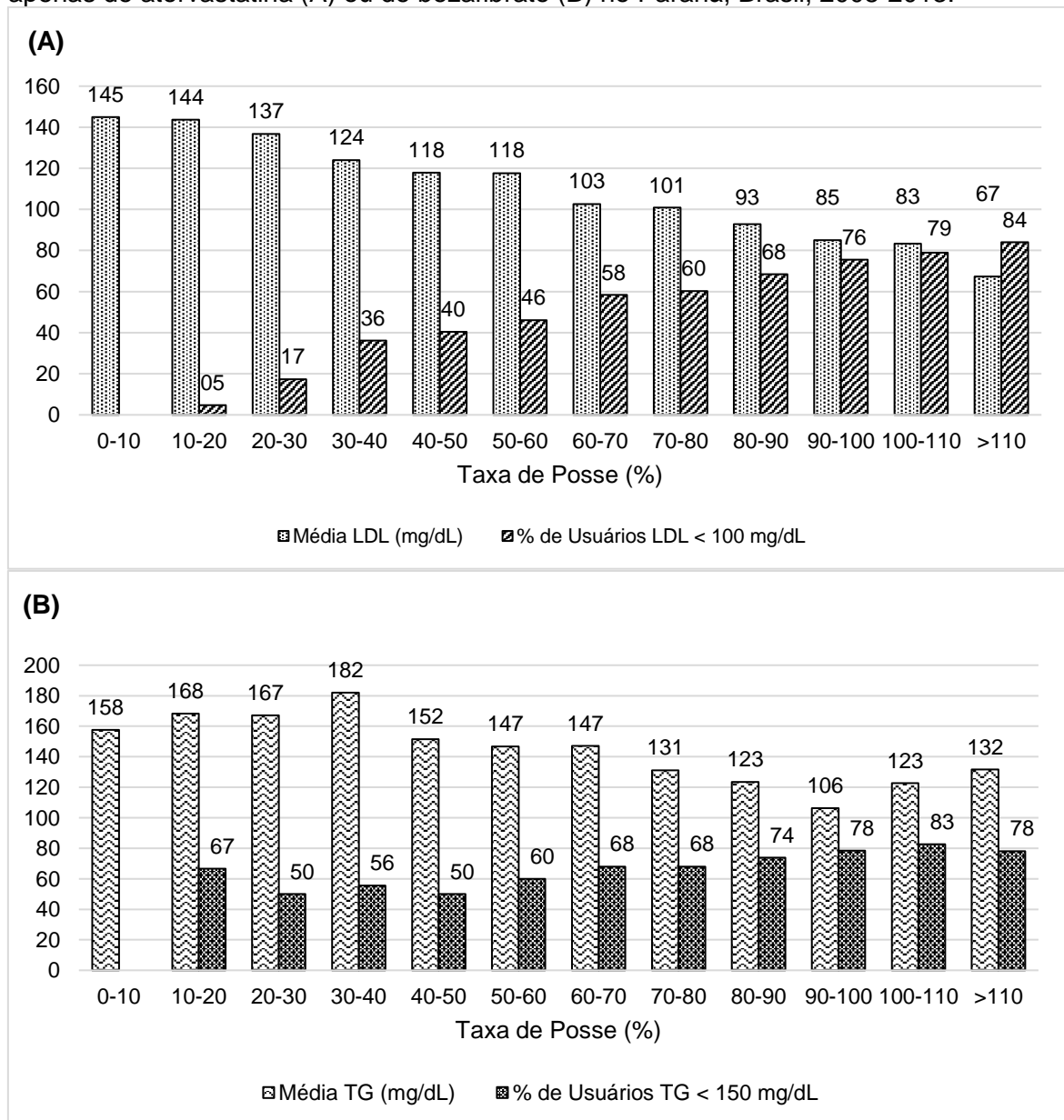
² Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

³ N=5116, sendo admitido em função do cálculo pela fórmula de Friedewald aplicável apenas quando TG < 400mg/dL.

Para melhor compreensão da relação entre adesão e controle, ao projetar os valores médios de LDL e TG, principais marcadores da efetividade terapêutica, para

os usuários em tratamento com atorvastatina ou bezafibrato, respectivamente, conforme decís da taxa de posse (Figura 7), foi possível verificar uma correlação linear direta (% de adesão e % controle) ou inversa (% de adesão e média do parâmetro laboratorial de interesse). Em média, cada incremento de 10% na taxa de posse equivale a uma diminuição de 7,1 mg/dL ($\sigma=4,4$) de LDL nos usuários de atorvastatina e 2,4 mg/dL ($\sigma=11,7$) de TG nos usuários de bezafibrato.

Figura 7. Valores médios de LDL, TG e % de usuários com controle adequado entre usuários apenas de atorvastatina (A) ou de bezafibrato (B) no Paraná, Brasil, 2008-2013.



Ao realizar as análises ajustadas para controle de variáveis de confusão, a não adesão esteve estatisticamente associada ao controle inadequado no final do período de observação para todos os parâmetros mensurados. Foi possível inferir que não

aderir ao tratamento aumenta no mínimo em duas vezes as chances do sujeito de não apresentar o controle laboratorial desejado (Tabela 10).

Tabela 10. Análise de associação bruta e ajustada por variáveis de confusão entre a adesão e o controle laboratorial em usuários de atorvastatina e bezafibrato no Paraná, Brasil, 2008-2013.

	N ¹	%	Análise Bruta			Análise Ajustada ^{2,3}		
			HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
LDL ≥ 100mg/dL								
Adesão								
Não	1136	60,7						
Sim	1089	33,3	2,41	2,22-2,62	<0,001	2,34	2,14-2,54	<0,001
HDL ≤ 40mg/dL para homens e ≤ 50mg/dL para mulheres								
Adesão								
Não	970	50,6						
Sim	670	20,0	3,34	3,03-3,69	<0,001	3,28	2,97-3,63	<0,001
TG ≥ 150mg/dL								
Adesão								
Não	823	43,0						
Sim	880	26,2	2,17	1,97-2,39	<0,001	2,34	2,13-2,59	<0,001
CT ≥ 190mg/dL								
Adesão								
Não	827	43,2						
Sim	651	19,4	2,94	2,65-3,26	<0,001	2,99	2,69-3,32	<0,001

¹Referente aos usuários considerados aderentes primárias (≥4 meses) e que apresentaram resultado laboratorial válido na última renovação do período: N=5275.

²Modelo ajustado pelo: sexo, faixa etária, medicamento, dose diária utilizada e densidade populacional da região de residência.

³Razão de verossimilhança dos modelos: p<0,01

4 DISCUSSÃO

A presente investigação estimou a não adesão ao tratamento com medicamentos hipolipemiantes fornecidos gratuitamente para 5275 usuários de alto risco entre 2008 e 2013 a partir do registro de dispensações em todas as unidades da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, região sul do Brasil.

Apesar da relevância do Sistema Único de Saúde e da assistência farmacêutica para garantia da cobertura universal e da integralidade do tratamento aos cidadãos brasileiros¹⁶, estudos de abrangência populacional que dimensionem os efeitos diretos da oferta de medicamentos são pouco comuns no Brasil, especialmente com

o uso de metodologias de análise que estimem a não adesão a partir de dados secundários¹³.

O panorama da não adesão relatado é compatível com outras publicações que apontam valores de não adesão entre 30 e 40%²⁻⁶. É importante relativizar esta comparação em função de diferenças metodológicas e, principalmente, do contexto de acesso aos medicamentos nos diferentes países pesquisados.

Se por um lado, a oferta gratuita dos medicamentos reduz eventuais barreiras financeiras^{2,8,10,17,18}, pode-se ponderar que este elemento não exerce influência determinante em razão da semelhança das prevalências de adesão registradas nos diferentes contextos. Segundo Wei et al.¹⁹, as principais causas para não adesão ou interrupção do tratamento com estatinas na população adulta americana foram os efeitos colaterais, como dores musculares (60%), seguido dos custos relacionados ao tratamento (16%) e falta de percepção de eficácia (13%).

A taxa de controle do LDL observada no estudo foi semelhante a outras pesquisas registradas no Brasil¹², apesar de abranger uma população de alto risco cardiovascular. Da mesma forma, ao avançar na compreensão acerca da relação entre não adesão e falta de controle laboratorial, diversas pesquisas^{5,17-19} já caracterizaram o fenômeno, que se desdobra em consequências negativas para os indivíduos, famílias e comunidades.

Essas consequências envolvem o aumento do risco cardiovascular^{8,19}, das doses dos medicamentos utilizados¹⁷, do número de atendimentos em serviços de emergência^{5,8,9}, internações^{5,8}, elevação dos gastos com a assistência^{8,9} e, por fim, maiores taxas de mortalidade específica e geral^{5,8,19}. Importante ponderar, no entanto, que mesmo sem atingir a meta terapêutica preconizada, a redução absoluta nos valores de lipídeos plasmáticos acarreta em benefícios aos sujeitos²⁰.

Mais do que parâmetros laboratoriais, os ganhos observados a cada incremento de 10% na taxa de posse levam a redução de 11% de atendimentos a serviços de emergência, 6% de internações e 9% da mortalidade geral⁵. Novos estudos que possibilitem a continuidade da compreensão do impacto da não adesão podem contribuir para dimensionamento desta problemática no Brasil e apoiar o aprimoramento do SUS.

Mesmo que a relevância da não adesão no tratamento das dislipidemias e sua correlação com a falta de controle terapêutico e desfechos negativos em saúde já esteja bem estabelecida no meio científico^{5,7,17-19}, sua caracterização no contexto

brasileiro cristaliza a necessidade de aprimoramento de um dos principais sistemas de saúde de cobertura universal do mundo¹⁴.

Isso perpassa a necessidade de fortalecer e renovar o princípio da integralidade do sistema no tocante ao fornecimento de medicamentos, a partir da qual o poder público deve assegurar o acesso aos medicamentos necessários à condição, mas também firmar compreensão do sujeito em sua completude e complexidade²¹, que requer ações adicionais para promoção do autocuidado e do uso adequado de medicamentos. Apenas assim será possível garantir ganhos de eficiência em um cenário de piora dos fatores de risco alimentares e metabólicos para doenças crônicas não transmissíveis²².

4.1 Fortalezas e Limitações

A principal fortaleza do estudo está na sua cobertura populacional e no uso de informações de sistemas oficiais. Ao considerar o cenário de desenvolvimento tecnológico brasileiro ainda são observadas importantes lacunas no desenvolvimento de sistemas capazes de integrar os serviços ofertados e fornecer, de forma rápida e confiável, informações relevantes para pesquisa científica e tomada de decisão dos gestores públicos²³.

Eventuais lacunas de informação que levaram a perdas, baixa disponibilidade de variáveis confundidoras ou que impossibilitaram a avaliação dos parâmetros laboratoriais no *baseline* constituem limitação do estudo, naturais às investigações baseadas em dados secundários no cenário apresentado.

Outra limitação refere-se à utilização de medidas de avaliação indireta da não adesão, que, apesar de refletirem o comportamento do sujeito, não permitem a total compreensão do ato de utilizar ou não o medicamento, bem como desconsideram a possibilidade de o usuário ter obtido total ou parcialmente o medicamento por outras maneiras não registradas no sistema.

5 CONCLUSÕES

Os dados demonstraram que a não adesão ao tratamento com hipolipemiantes em pacientes de alto risco assistidos pelo sistema público de saúde brasileiro impactam diretamente no controle laboratorial e cumprimento das metas terapêuticas preconizadas.

O reconhecimento da não adesão ao tratamento pode facilitar a identificação dos usuários de risco e adoção de medidas de controle, bem como o aprimoramento dos programas públicos de oferta a medicamentos. Apostar em estratégias de manejo deste importante problema de saúde pública é tão relevante quanto garantir a disponibilidade gratuita dos produtos.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi registrado no sistema nacional de ética em pesquisa com seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (CAEE nº 53223115.7.0000.5231) e do Hospital do Trabalhador/Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (CAEE nº 53223115.7.3001.5225).

AGRADECIMENTOS

A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná – Brasil pela cessão dos dados da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

ORCID

Felipe Assan Remondi - <http://orcid.org/0000-0003-3213-1366>

Marcos Aparecido Sarria Cabrera - <http://orcid.org/0000-0001-9786-9674>

REFERÊNCIAS

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78.
2. Program LRC. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1984;251(3):351–64.
3. Wade RL, Patel JG, Hill JW, De AP, Harrison DJ. Estimation of Missed Statin Prescription Use in an Administrative Claims Dataset. *J Manag Care Spec*

- Pharm. 2017;23(9):936–42.
4. Oliveira MA, Luiza VL, Tavares NUL, Mengue SS, Arrais PSD, Farias MR, et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2):6s.
 5. Hood SR, Giazon AJ, Seamon G, Lane KA, Wang J, Eckert GJ, et al. Association Between Medication Adherence and the Outcomes of Heart Failure. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018;38(5):539–45.
 6. Kim H-J, Kim E, Min K, Min J. Blood pressure and lipid target adherence in Korean patients receiving angiotensin II receptor blockers/statin regimens. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):385–90.
 7. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, Curtis AJ, Korhonen MJ, Nelson M, et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73(6):813–9.
 8. Deshpande S, Quek RGW, Forbes CA, de Kock S, Kleijnen J, Gandra SR, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):769–78.
 9. Zhao Y, Zabriski S, Bertram C. Associations Between Statin Adherence Level, Health Care Costs, and Utilization. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(7):703–13.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde Portaria SAS/MS nº 1015 de 24 de dezembro de 2002. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. 2002.
 11. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2):10s.
 12. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):568–76.
 13. Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LG dos SL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad Saude Publica*. 2017;33(3):e00136216.

14. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778–97.
15. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013;51(8 SUPPL.3):S11-21.
16. Bermudez JAZ, Esher A, Osorio-de-Castro CGS, Vasconcelos DMM de, Chaves GC, Oliveira MA, et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1937–49.
17. Vodonos A, Ostapenko I, Toledano R, Henkin Y, Zahger D, Wolak T, et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):268–72.
18. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017;263:36–41.
19. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):684–98.
20. CTT. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
21. Pinheiro R. Integralidade em Saúde [Internet]. *Dicionário da Educação Profissional em Saúde*. 2009 [citado 12 de janeiro de 2019]. Available at: <http://www.sites.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/intsau.html>
22. Souza M de FM de, Malta DC, França EB, Barreto ML, Souza M de FM de, Malta DC, et al. Transição da saúde e da doença no Brasil e nas Unidades Federadas durante os 30 anos do Sistema Único de Saúde. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1737–50.
23. Pinto LF, Freitas MPS de, Figueiredo AWS de, Pinto LF, Freitas MPS de, Figueiredo AWS de. Sistemas Nacionais de Informação e levantamentos populacionais: algumas contribuições do Ministério da Saúde e do IBGE para a análise das capitais brasileiras nos últimos 30 anos. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1859–70.

5.3 RESUMO EXECUTIVO PARA A SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Tratamento de dislipidemias em usuários de alto risco pelo SUS: Não adesão e efetividade em coorte de pacientes do Estado do Paraná

Felipe Assan Remondi - felipe.assan@sesa.pr.gov.br

Solicitações 2008-2012

14.236

Usuários analisados

6.751

Exames avaliados

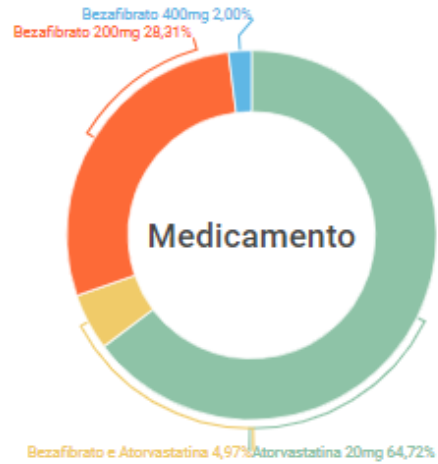
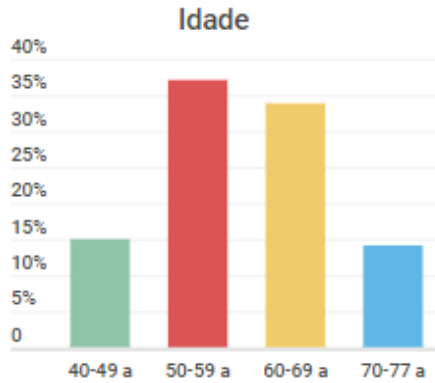
20.068



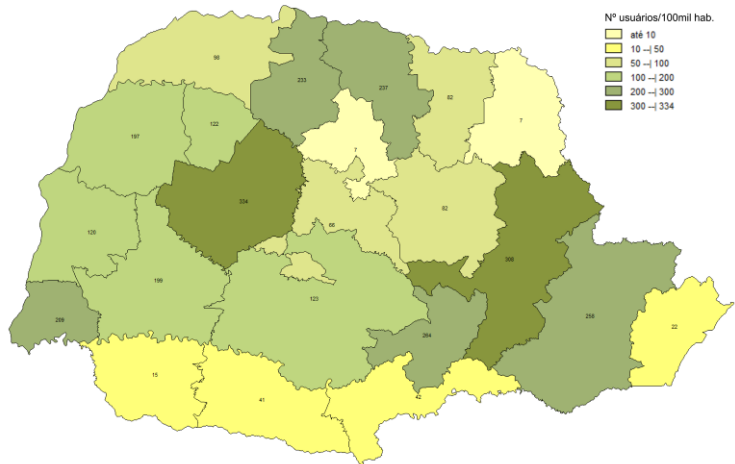
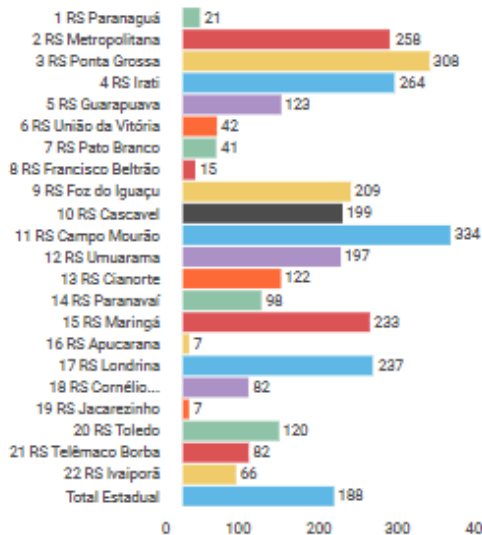
41% Homens



59% Mulheres



Número de usuários / 100 mil habitantes



Dos que tem acesso:

37,0%

Não Aderem

15,6%

Desistem em até 3 meses

+13,7%

Desistem de 4 a 12 meses

Panorama da adesão:



● Desistem em até 3 meses ● Não aderem ao tratamento ● Aderem ao tratamento

O que foi possível concluir?



Quanto maior o porte da regional, maior a **taxa de acesso** dos usuários. As regionais com mais de 500mil hab. tem até 2,9x mais usuários do que as menores de 300mil hab. A diferença entre a menor a maior taxa de acesso foi 334,1 a menor 7,8 e a média estadual 188,9 usuários/100mil hab.



Por outro lado, quem mora nestas regionais também tem mais chances de **descontinuar a obtenção** em 3 ou 12 meses. A maior parte das desistências ocorre no primeiro trimestre (15,6%), quando o usuário necessita renovar pela primeira vez sua solicitação.



As **barreiras de acesso** aos serviços de saúde ajudam a explicar estas diferenças, podendo ser: geográficas, organizacionais, financeiras e de informação.



Os resultados indicam que **não adesão** ao tratamento está associada ao sexo feminino, ter idade inferior a 70 anos. A medida de não adesão realizada considerou a rotina de retirada dos medicamentos na farmácia, combinando a Taxa de Posse, Proporção de Dias Cobertos e Média de Dias Entre as Dispensações.

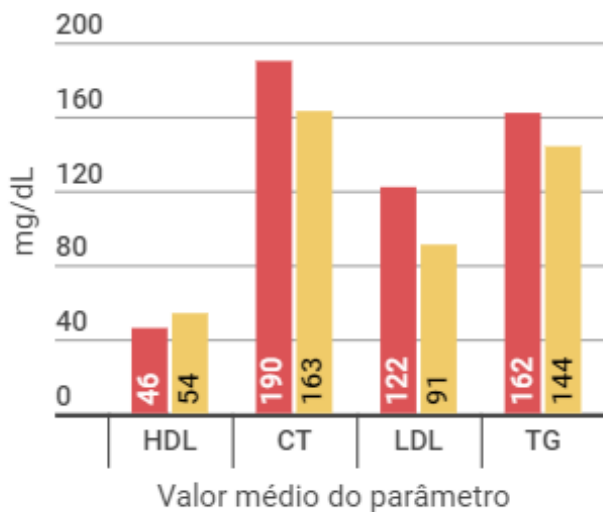
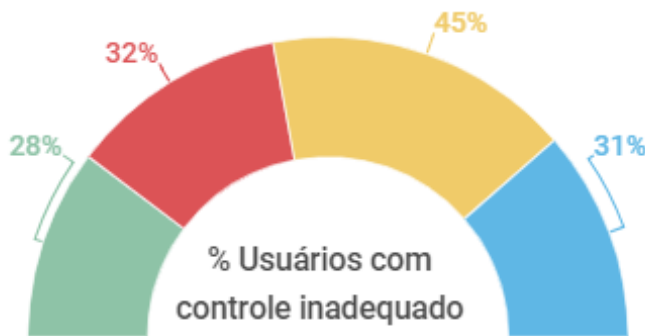


Estudos científicos apontam as **reações adversas (RAM)** como principal causa da não adesão ou desistência ao tratamento com hipolipemiantes. É preciso estar atento, pois 13,6% dos usuários estavam utilizando a dose máxima do medicamento e 4,2% tinham associações entre estatinas e fibratos o que, em ambos os casos, aumenta o risco de RAM.

”

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a adesão ao tratamento é definida como o grau de concordância entre o comportamento do sujeito e as orientações do profissional de saúde, no caso a forma de tomar os medicamentos.

A adesão influencia o controle laboratorial?



5.596 (82%)

usuários tiveram exames com resultados válidos analisados. O principal motivo de perdas foi a inserção de valores não interpretáveis (ex.: "..."; "normal"; "-").

754,9 dias

foi o tempo médio entre a primeira dispensação e a data dos resultados analisados, obtido na última renovação no período de seguimento.

25%

a menos de LDL, CT ou TG (mg/dL) quando um usuário é considerado aderente ao tratamento.

7 mg/dL

foi a diminuição média de LDL a cada 10% de aumento da adesão ao tratamento.



O que pode ser feito?

1 Reconhecer o problema

Gestores, profissionais de saúde e usuários precisam reconhecer a problemática da não adesão ao tratamento em seu cotidiano. A prevalência identificada no estudo e sua correlação direta com a falta de controle terapêutico tornam imperativo o assumir que se trata de uma condição crônica que requer manejo, tal qual outras situações, sob risco de limitar as políticas planejadas e tornar o cuidado profissional ou o autocuidado incompletos em seu propósito.

2 Minimizar e monitorar barreiras para acesso e adesão

As diferenças regionais de acesso, a elevada taxa de desistência no primeiro trimestre e grande variabilidade na frequência de obtenção do medicamento são evidências da necessidade de melhor compreensão das barreiras de acesso no contexto do CEAF: geográficas, organizacionais, financeiras e de informação. Ações como a descentralização da obtenção dos medicamentos, investimentos em infraestrutura, aprimoramento de canais e ferramentas de comunicação, ofertas de serviços clínicos e não exigência de credenciamento dos prescritores são bons exemplos de ações para redução das barreiras mencionadas e já vem sendo implementadas desde o período de investigação.

É preciso também, que sejam aprimorados os mecanismos de monitoramento sistemático e compreensão destas barreiras, com o uso de indicadores que vão além da quantidade de usuários ou de unidades fornecidas para possibilitar a mensuração de tudo o que foi feito, além de permitir a construção de novas ações para o aprimoramento desta política.

3 Identificar os usuários com risco

A não adesão e a não persistência são fenômenos dinâmicos e multifatoriais que requerem a pronta identificação do ponto de vista individual e coletivo. O estudo aponta para caminhos que podem ser implementados no **sistema disponível (SISMEDEX) para gerar relatórios, alertas e comunicados automatizados** para que os profissionais e gestores possam direcionar as ações necessárias para redução dos impactos negativos do problema. Enquanto isso não estiver disponível, o uso de instrumentos para abordagem dos usuários ou outras técnicas adotadas sistematicamente são essenciais em todos os pontos de atenção para permitir o desencadeamento das ações de cuidado.

4 Implementar ações para manejo da não adesão

Inúmeras estratégias podem ser adotadas para enfrentamento do problema. Do ponto de vista individual, o Ministério da Saúde indica como opções: **1. Técnicas educacionais, motivacionais, cognitivas e de desenvolvimento de lembretes; 2. Oferta de incentivos ao paciente; 3. Intervenções para o auxílio na gestão dos medicamentos pelo paciente; e 4. Combinação de Intervenções voltadas ao paciente.** Além disso, a integração das Farmácias às Redes de Atenção e o compartilhamento do cuidado com a Atenção Primária são imprescindíveis para continuidade e sucesso das medidas preteridas.

5 Mensurar os efeitos individual e coletivamente

É preciso **avançar na investigação dos impactos da não adesão no contexto do CEAF para indivíduos, famílias e comunidades.** Se do ponto de vista individual a resposta a uma intervenção é fundamental para o cuidado, do ponto de vista coletivo apenas conhecendo os custos e consequências do problema e o quanto as ações são efetivas sobre estes desfechos será possível a mitigar este importante problema de saúde pública e elevar os padrões de resolutividade do sistema de saúde.

Para saber mais sobre o assunto consulte:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas.**

Brasília: Ministério da Saúde; EVIPNet Brasil, 2016. 52 p.

REMONDI, F.A.; ODA, S.; CABRERA, M.A.S; Não adesão à terapia Medicamentosa: da teoria à prática clínica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2014; 35(2): 177-185.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de uma base de informações oficial, pouco explorada e com abrangência de todos os usuários de um estado da federação, o estudo permitiu concluir que um longo caminho precisa ser trilhado para garantia da integralidade e eficiência da assistência farmacêutica no SUS.

Ainda que tenhamos observado, ao longo das últimas décadas, uma importante ampliação do acesso, foi possível identificar diferenças regionais importantes e um panorama preocupante quanto a adesão e controle terapêutico em usuários de alto risco.

Reconhecer que existem barreiras que influenciam diretamente os padrões de acesso e considerá-las no processo de planejamento, monitoramento e avaliação da área são fundamentais para a redução de iniquidades que impactam diretamente na vida das pessoas, nos orçamentos familiares e, em última análise, na capacidade do sistema de saúde em manejar um importante fator de risco cardiovascular.

Novos estudos que retomem esta perspectiva de análise no contexto atual, no qual foram instituídas políticas relevantes de facilitação do acesso, e que detalhem a problemática podem contribuir tanto com a construção do conhecimento, quanto com o aprimoramento das políticas públicas instituídas.

Mais do que garantir o acesso ao produto, é preciso possibilitar a utilização adequada pelo usuário. Ao identificar que 37,0% dos usuários não aderem a terapia e que isso traz impacto direto sobre o controle laboratorial, foi possível demonstrar que o manejo de condições crônicas requer estratégias inovadoras e organizadas de forma sistemática, nas quais a assistência farmacêutica se integra de maneira efetiva às redes de atenção.

Não apenas por abranger o universo de usuários do estado do Paraná ou uma condição de saúde prevalente e determinante da principal causa de mortes no país, mas ao considerar que o presente estudo versou apenas sobre uma condição com fácil manejo terapêutico, com o uso de comprimidos orais e de conhecimento comum à maioria dos profissionais, têm-se um horizonte ainda mais alarmante.

Tomando como base o caminho metodológico adotado, é possível construir ferramentas de análise e identificação dos usuários pelos serviços de saúde de forma

sistematizada e até mesmo automática pelos sistemas gerenciais, que dispõe de todas as informações necessárias.

Do ponto de vista científico, demonstrou-se que o uso de metodologias difundidas no meio científico internacional podem ser aplicadas no país com qualidade satisfatória, o que possibilita o avanço da compreensão em larga escala da não adesão em outras condições de saúde e com outros desfechos, tais como internações, mortalidade e custos diretos ou indiretos da assistência à saúde.

Iniciativas que apontam caminhos e apresentam resultados promissores já estão sendo realizadas e começam a avolumar novas práticas de um novo paradigma. Tudo começa quando os profissionais de saúde e gestores reconhecem, de forma definitiva, que os resultados deste e inúmeras outras publicações têm sido unânimes: a não adesão consiste em um fator de risco modificável de impacto significativo sobre a condição de saúde do indivíduo e, tal qual outros comportamentos, requer atenção e intervenção profissional para que seja minimizada.

Isso significa assumir, antes de mais nada, um compromisso com o usuário e toda a complexidade que determina ou condiciona sua atitude frente ao tratamento instituído. Este novo paradigma de organização do sistema de saúde – e igualmente da assistência farmacêutica – é indispensável para efetivação do direito à saúde e garantia da sustentabilidade do SUS.

REFERÊNCIAS

- ALFIAN, S. D. et al. Pharmacy-based predictors of non-persistence with and non-adherence to statin treatment among patients on oral diabetes medication in the Netherlands. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, n. 6, p. 1–7, 3 jun. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292657>>. Acesso em: 1 jun. 2018.
- BOOTH, J. N. et al. Statin Discontinuation, Reinitiation, and Persistence Patterns among Medicare Beneficiaries after Myocardial Infarction: A Cohort Study. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 10, n. 10, p. e003626, 11 out. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29021332>>. Acesso em: 1 jun. 2018.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Federal de Assistência Farmacêutica: 1990 a 2002**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e I. E. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL, D. de I. do S. **População residente segundo Região de Saúde (CIR). Período 2010**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/>>.
- BRASIL, M. da S. **Síntese de evidências para políticas de saúde : adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CHI, M. D. et al. Adherence to statins and LDL-cholesterol goal attainment. **The American journal of managed care**, v. 20, n. 4, p. e105-12, 1 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884955>>. Acesso em: 7 ago. 2018.
- CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION, C. T. T. (CTT) et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. **Lancet (London, England)**, v. 376, n. 9753, p. 1670–81, 13 nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>>. Acesso em: 6 ago. 2018.
- CRAMER, J. A. et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. **International journal of clinical practice**, v. 62, n. 1, p. 76–87, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983433>>. Acesso em: 17 jun. 2018.
- DE VERA, M. A. et al. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 78, n. 4, p. 684–98, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364801>>. Acesso em: 7 ago. 2018.
- DESHPANDE, S. et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. **Current Medical Research and Opinion**, v. 33, n. 4, p. 769–778, 3 abr. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076703>>. Acesso em:

1 jun. 2018.

DO NASCIMENTO, R. C. R. M. et al. Statin use in Brazil: findings and implications. **Current Medical Research and Opinion**, p. 1–9, 12 abr. 2018a. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1451312>>. Acesso em: 28 maio. 2018.

DO NASCIMENTO, R. C. R. M. et al. Statin use in Brazil: findings and implications. **Current Medical Research and Opinion**, p. 1–9, 12 abr. 2018b. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1451312>>. Acesso em: 23 maio. 2018.

FALUDI, A. et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1–76, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>>. Acesso em: 30 maio. 2018.

FRITZEN, J. S.; MOTTER, F. R.; PANIZ, V. M. V. Regular access and adherence to medications of the specialized component of pharmaceutical services. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 109, 27 nov. 2017. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/140988>>. Acesso em: 6 mar. 2018.

GELLAD, W. F. et al. The myths of medication adherence. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 12, p. 1437–1441, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28994158>>. Acesso em: 17 ago. 2018.

GUGLIELMI, V. et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. **Atherosclerosis**, v. 263, p. 36–41, ago. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599257>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

HOOD, S. R. et al. Association Between Medication Adherence and the Outcomes of Heart Failure. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 5, p. 539–545, maio 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600819>>. Acesso em: 6 ago. 2018.

KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P.; GORDON, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. **Annals of internal medicine**, v. 90, n. 1, p. 85–91, jan. 1979. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/217290>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

KIM, H.-J. et al. Blood pressure and lipid target adherence in Korean patients receiving angiotensin II receptor blockers/statin regimens. **Current Medical Research and Opinion**, v. 33, n. 2, p. 385–390, 2 fev. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819152>>. Acesso em: 6 ago. 2018.

LEE, J. S.; JOYCE, G.; MCCOMBS, J. Outcomes Associated With Primary and Secondary Nonadherence to Cholesterol Medications. **Am J Pharm Benefits**, v. 8, n. 2, p. 54–60, 2016. Disponível em: <https://www.ajpb.com/journals/ajpb/2016/ajpb_marchapril2016/outcomes-associated-with-primary-and-secondary-nonadherence-to-cholesterol-medications>. Acesso em: 12 ago. 2018.

LIMA-DELLAMORA, E. da C. et al. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, 2017. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/public_site/arquivo/1678-4464-csp-33-03-e00136216.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2018.

LOTUFO, P. A. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Journal of Clinical Lipidology**, v. 10, n. 3, p. 568–576, maio 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206944>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

LOTUFO, P. A. et al. Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, n. 5, p. 411–416, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170055>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet (London, England)**, v. 380, n. 9859, p. 2095–128, 15 dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245604>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559–565, jun. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 7 maio. 2019.

OFORI-ASENSO, R. et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 6, p. 813–819, 9 maio 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958039>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487–497, 4 ago. 2005. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra050100>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

PHAN, K. et al. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. **Current pharmaceutical design**, v. 20, n. 40, p. 6314–24, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953391>>. Acesso em: 1 jun. 2018.

PROGRAM, L. R. C. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 251, n. 3, p. 351–364, 20 jan. 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361299>>. Acesso em: 9 ago. 2018.

RAEBEL, M. A. et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. **Medical Care**, v. 51, n. 8 SUPPL.3, 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727405/pdf/nihms-491341.pdf>>. Acesso em: 28 maio. 2018.

RASMUSSEN, J. N.; CHONG, A.; ALTER, D. A. Relationship Between Adherence to Evidence-Based Pharmacotherapy and Long-term Mortality After Acute Myocardial Infarction. **JAMA**, v. 297, n. 2, p. 177, 10 jan. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213401>>. Acesso em: 1 jun. 2018.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet (London, England)**, v. 377, n. 9781, p. 1949–61, 4 jun. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561658>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

SILVA JUNIOR, I. G. da. Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX): descrição do processo de implantação em Pernambuco. p. 53–53, 2010. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/sms/resource/pt/cam-6769>>. Acesso em: 20 jun. 2018.

SIQUEIRA, A. de S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. de; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39–46, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n1/pt_0066-782X-abc-20170068.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2018.

SOUZA, M. de F. M. de et al. Transição da saúde e da doença no Brasil e nas Unidades Federadas durante os 30 anos do Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1737–1750, jun. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000601737&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 7 ago. 2018.

STAUFFER, M. E. et al. The Adherence Rate Threshold is Drug Specific. **Drugs in R&D**, v. 17, n. 4, p. 645–653, 26 dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076037>>. Acesso em: 17 ago. 2018.

TAVARES, N. U. L. et al. Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. 2, 2016a. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006118.pdf>. Acesso em: 23 maio. 2018.

TAVARES, N. U. L. et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. suppl 2, 2016b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300307&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 7 mar. 2018.

VODONOS, A. et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 4, p. 268–272, maio 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770073>>. Acesso em: 6 ago. 2018.

VRIJENS, B. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p. 691–705,

maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486599>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

VUPPUTURI, S. et al. LDL cholesterol response and statin adherence among high-risk patients initiating treatment. **The American journal of managed care**, v. 22, n. 3, p. e106-15, 1 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978237>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

WATANABE, J. H.; BOUNTHAVONG, M.; CHEN, T. Revisiting the medication possession ratio threshold for adherence in lipid management. **Current Medical Research and Opinion**, v. 29, n. 3, p. 175–180, mar. 2013. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.766164>>. Acesso em: 31 jul. 2018.

WHO, W. H. O. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003.

YAMAUTI, S. M. et al. Elenco de medicamentos do Programa Farmácia Popular do Brasil e a Política de Nacional Assistência Farmacêutica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 8, p. 1648–1662, ago. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000801648&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 19 ago. 2018.

ZHAO, Y.; ZABRISKI, S.; BERTRAM, C. Associations Between Statin Adherence Level, Health Care Costs, and Utilization. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 20, n. 7, p. 703–713, jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967523>>. Acesso em: 7 ago. 2018.

APÉNDICE

APÊNDICE A – PADRÃO DE SOLICITAÇÃO, EXPORTAÇÃO, PRÉ-PROCESSAMENTO E NORMALIZAÇÃO DOS DADOS

1. Dados solicitados à CELEPAR

Dados do projeto Intitulado “Efetividade da Assistência Terapêutica no SUS: um olhar a partir dos usuários de hipolipemiantes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Estado do Paraná”.

(Processo nº 13.856.329-4)

Base de dados – SISMEDEX

Escopo dos dados - Todos os usuários que obtiveram medicamentos no PCDT de Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares (Pt. GM/MS nº 1.015 de 20 de dezembro de 2002) – CIDs: E78.

Período – Pacientes incluídos entre 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2013

Formato de saída dos dados – *Dataframe* (.xls ou compatível)

Títulos das colunas – Caso haja codificação das variáveis na coluna, observar códigos sugeridos (EM MAIUSCULO)

Informações (dados) – Cada item representará uma coluna do arquivo e cada registro (usuário) uma linha:

- **Identificação do usuário (momento: LME 1)**
 - Data de nascimento - DTNAS
 - Sexo - SEXO
 - Município de Naturalidade - NATURAL
 - Município de Residência - RESID
 - Peso - PESO
 - Altura – ALTU
 - Paciente considerado incapaz - INCAP

- **Identificação do usuário (momento: a qualquer momento)**
 - Data de óbito - DTOB

- **Dados para cada solicitação inicial (momento: primeira solicitação entre 01/01/2008 e 31/12/2013)**
 - CID Principal da Solicitação – CIDI1
 - Data da solicitação – DTS1
 - Data da autorização – DTA1
 - Situação da solicitação (deferida, indeferida, e outros.) – SIT1
 - Nº do CNES da solicitação – EST1
 - Medicamentos autorizados (uma coluna para cada medicamento) – MED1
 - Quantidade autorizada no mês 01 (para cada medicamento) – QTD1
 - Resultado de exames (LDL-C, HDL, TG, CT, AST, ALT, CK, TSH):

- Exame Inicial – EXI1
 - Exame – EXI1A
 - Data da realização – EXI1B
 - Resultado – EXI1C
 - Valor de Referência – EXI1D
 - Assim sucessivamente para cada exame registrado (sequência EXI2, EXI3, EXI4, EXIn).
- **Dados para cada solicitação/renovação (momento: solicitação disponíveis entre 01/01/2008 e 31/12/2013)**
 - Cada solicitação/renovação terá um grupo de variáveis (máximo 19 grupos) – SOL1, SOL2, SOL3, SOLn (n = número da solicitação/LME):
 - N° da LME – LMESOLn
 - CID Principal da Solicitação - CIDSOLn
 - Data da solicitação - DTSOLn
 - Data da autorização - DASOLn
 - Situação da solicitação (deferida, indeferida, e outros.) - SITSOLn
 - **Dados para cada solicitação/renovação (momento: última solicitações entre 01/01/2008 e 31/12/2013 que contenha a informação)**
 - Resultado de exames (LDL-C, HDL, TG, Ct, AST, ALT, CK, TSH):
 - Exame Final – EXFIN
 - N° da LME – EXFIN1A
 - Exame – EXFIN1B
 - Data da realização – EXFIN1C
 - Resultado – EXFIN1D
 - Valor de Referência – EXFIN1E
 - Assim sucessivamente para cada exame registrado (sequência EXFIN2, EXFIN3, EXFINn).
 - **Dados para cada dispensação (momento: todas as dispensações realizadas entre 01/01/2008 e 31/12/2013)**
 - Cada dispensação terá um grupo de variáveis (máximo 60 grupos) – DISP1, DISP2, DISP3, DISPn (n = número da dispensação):
 - Data da dispensação – DTDISPn
 - Medicamento dispensado (uma coluna para cada, se houver mais de um) - MEDDISPn
 - Quantidade autorizada (uma coluna para cada, se houver mais de um) - QTDISPn
 - Quantidade dispensada (uma coluna para cada, se houver mais de um) - QADISPn

2. Filtro utilizado pela CELEPAR para obtenção das informações:

co_cid_principal igual a

('E780','E781','E782','E783','E784','E785','E786','E787','E788','E789')

dt_emissao_solicitacao de '2008-01-01' até '2013-12-31'

3. Padrão de exportação dos dados pela CELEPAR conforme o filtro indicado resultando um arquivo “*.csv”:

Usuário:

,u.co_usuario_farmacia numero
,dt_nascimento_usuario timestamp
,sg_sexo_usuario char 1
,munic_residencia char 40
,munic_nat char 40
,dt_ocorrencia_usuario as data_ocorrencia_obito timestamp
st_situacao_usuario char 11

LME:

,u.co_usuario_farmacia numero
,sm.co_solicitacao_medicamento numero
,ds_situacao_solicitacao char 30
,dt_emissao_solicitacao timestamp
,dt_autorizacao timestamp
,co_cnes_unidade_saude char 7

Medicamentos da LME

,u.co_usuario_farmacia numero
,sm.co_solicitacao_medicamento numero
,co_cid_principal char 4
,medicamento_solicitado char 50
,qt_medicamento_mes1 integer

Peso e Altura

,u.co_usuario_farmacia numero
,sm.co_solicitacao_medicamento numero
atualizacao_peso_altura_incapaz timestamp
,qt_peso float
,qt_altura float
,incapaz char 3

Dispensação

,u.co_usuario_farmacia numero
,sm.co_solicitacao_medicamento numero
,dt_dispensacao timestamp
,medicamento_dispensado char 50
,qt_dispensada integer

Exames

,u.co_usuario_farmacia numero
,sm.co_solicitacao_medicamento numero
,dt_realizacao_exame timestamp
,no_documento varchar 700
,ds_resultado_exame text
,ds_unidade_medida_exame char 20
,ds_valor_referencia_exame char 20

4. Pré-processamento dos dados para organização das variáveis conforme blocos: Banco Dados do Usuário, Solicitação e Dispensações, gerando um arquivo “*.xls”

- Dataframe:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Código Único	Bloco 01	Bloco 01	Bloco 01	Bloco 01	Bloco 01	Bloco 02	Bloco 02	Bloco 02	Bloco 02	Bloco 02
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											

- Coluna = variável
 - Todas as variáveis na mesma planilha
 - Organizadas por blocos temáticos
- Linha = registro – cada linha deve ser um valor único, com código de identificação exclusivo que refere-se a um usuário do CEAF
 - Código Identificador = co_usuario_farmacia (campo do banco original em *.CSV)
- Formato de exportação: *.xls ou compatível, *.sav, *.csv

Variáveis a serem exportadas:

- Modelo de descrição da variável a ser exportada:
 - NOME DA VARIÁVEL (NOME ABREVIADO)
 - Formato da Variável
 - *nome do campo no banco em *.csv*
 - momento ao qual deve ser colhida a informação (ex.: primeira solicitação)

- Bloco 1 – Identificação do Sujeito
 - Data de Nascimento (DT_NASC)
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *dt_nascimento_usuario*
 - informação da primeira solicitação
 - Sexo (SEXO)
 - Formato “M” ou “F”
 - *sg_sexo_usuario*
 - informação da primeira solicitação
 - Município de Residência (MUN_RESID)
 - Formato de texto
 - *municipio_residencia* (primeira coluna com este nome, com valores do PR apenas)
 - informação da primeira solicitação
 - Município de Nascimento (MUN_NASC)
 - Formato texto
 - *municipio_residencia* (segunda coluna, com valores do PR e outros Estados)
 - informação da primeira solicitação
 - Peso (PESO)
 - Formato numérico ##.##
 - *qt_peso*
 - informação da primeira solicitação
 - Altura (ALT)
 - Formato numérico #.##
 - *qt_altura*
 - informação da primeira solicitação
 - Incapaz (INCAPAZ)
 - Formato Texto “Sim” ou “Não”
 - *incapaz*
 - informação da primeira solicitação
 - Registro de óbito (DT_OBITO)
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *data_ocorrencia_obito*
 - qualquer registro válido para cada usuário

- Bloco 2 – Identificação da Solicitação
 - Data da primeira solicitação (DT_SOL_INI)
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *dt_emissao_solicitacao*

- Dentre todos os registros por usuário, informar o de MENOR valor (tempo)
- Situação da primeira solicitação (SIT_SOL_INI)
 - Formato de texto (Deferida, Indeferida, Devolvida, Encerrada e Transferida)
 - Categoria de *ds_situacao_solicitacao* atribuída
 - Informação da primeira solicitação
- Data última solicitação
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *dt_emissao_solicitacao*
 - Dentre todos os registros por usuário, informar o de MAIOR valor (tempo)
- Código do CNES do solicitante (CNES_SOL)
 - Formato numérico
 - *co_cnes_unidade_saude*
 - informação da primeira solicitação
- Situação em Dez/2013 (SIT_DEZ_13)
 - Texto (Ativo, Inativo, Óbito ou Transferido)
 - *situacao_usuario*
 - qualquer registro válido para cada usuário
- CID da solicitação (CID_SOL_INI)
 - Formato Texto
 - *co_cid_principal*
 - informação da primeira solicitação
- Medicamento solicitado – se o usuário possuir alguma das categorias em *medicamento_solicitado* ao longo de todo o período registrado:
 - Atorvastatina 20mg – Formato “Sim” ou “Não”
 - Atorvastatina 40mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Bezafibrato 200mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Bezafibrato 400mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Ciprofibrato 100mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Fenofibrato 250mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Genfibrozila 600mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Sinvastatina 10mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Sinvastatina 20mg - Formato “Sim” ou “Não”
 - Sinvastatina 40mg - Formato “Sim” ou “Não”
- Quantidade autorizada/mês – se o usuário possuir alguma das categorias em *medicamento_solicitado* ao longo de todo o período registrado, informar a *qt_medicamento_mes1* específico para cada categoria:
 - Atorvastatina 20mg – Formato Número
 - Atorvastatina 40mg – Formato Número
 - Bezafibrato 200mg – Formato Número
 - Bezafibrato 400mg – Formato Número
 - Ciprofibrato 100mg – Formato Número
 - Fenofibrato 250mg – Formato Número
 - Genfibrozila 600mg – Formato Número
 - Sinvastatina 10mg – Formato Número
 - Sinvastatina 20mg – Formato Número
 - Sinvastatina 40mg – Formato Número

- Bloco 3 – Dispensações
 - Data da primeira dispensação (DT_DISP_INI)
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *dt_dispensacao*
 - Dentre todos os registros por usuário, informar o de MENOR valor (tempo)
 - Data da última dispensação (DT_DISP_FIM)
 - Formato DD/MM/AAAA
 - *dt_dispensacao*
 - Dentre todos os registros por usuário, informar o de MAIOR valor (tempo)
5. Pré-processamento dos dados para organização das variáveis do bloco de exames laboratoriais, gerando um arquivo “*.xls”:
- Bloco 4 – Exames Laboratoriais
 - DADOS GERAIS
 - Código do Usuário (será o campo utilizado para linkage entre os bancos)
 - Data de nascimento
 - Sexo
 - DADOS DA PRIMEIRA SOLICITAÇÃO (menor data apresentada por usuário)
 - Data da solicitação
 - Data do Exame
 - Cópia do exame de ALT e AST = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de HDL - colesterol = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de LDL - colesterol = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de triglicerídios = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de colesterol total = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de creatinafosfoquinase total = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de dosagem de TSH = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - ÚLTIMOS DADOS DISPONÍVEIS (maior data com informação de exames válida)
 - Data da solicitação
 - Data do Exame
 - Cópia do exame de HDL - colesterol = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de LDL - colesterol = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de triglicerídios = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)
 - Cópia do exame de colesterol total = valor equivalente (*ds_resultado_exame*)

6. Etapas de Pré-Processamento e Normalização do Banco em arquivo “*.xls”:

- Verificação da variável “DT_SOL_INI” – quando a mesma estava em branco, assumiu-se a data da primeira dispensação como de início do processo.
- Limpeza de registros não conformes com a população de estudo – foram excluídos do banco os registros que indicavam a “DT_SOL_INI” e/ou “DT_DISP_INI” < 01/01/2008 ou >31/01/2013.
- Cálculo da idade do usuário – realizada com a função do Excel = *DATADIF (DT_NASC; DT_SOL_INI; “a”)*.
- Atribuição da Variável “Regional_Saude_Residência” – inserção determinística da Regional de Saúde a qual o município faz parte a partir da divisão sanitária do estado do Paraná.
- Verificação das variáveis “AUT_mesano” - se o valor exportado fosse igual a zero, foi substituído pela quantidade autorizada no mês anterior. A indicação do valor “0” se deu em razão da informação da quantidade autorizada para o medicamento estar disponível apenas no mês em que o processo foi autorizado, vigorando para os meses seguintes e com valor “0”.
- Verificação das variáveis “DT_ULTI_DISP” – para os registros que o valor da variável estivesse em branco ou fosse superior a 31/01/2013, foi atribuído manualmente o valor da data registrada na última dispensação do período observado.

7. Cálculo de variáveis precursoras em arquivo “*.xls”, a serem utilizadas para obtenção das variáveis de estudo:

- Cálculo do número de dias do período de observação (“Dias_Primeira_a_Ultima_Dispensa”) – utilizada a função do Excel = *DATADIF (DT_SOL_INI; DT_ULTI_DISP; “d”)* para obtenção do intervalo em dias entre a dispensação inicial e a final.
- Cálculo do número de meses do período de observação (“Meses_Primeira_a_ultima_dispensa”) – realizada em duas etapas: (1) utilizada a fórmula do Excel = *DATADIF (DT_SOL_INI; DT_ULTI_DISP; “m”)+1* e (2) =*ARRED.PARA.CIMA*. A soma de um mês e o arredondamento para cima foram realizados para considerar o período total no qual o usuário poderia obter o medicamento e não apenas a contagem de dias em que efetivamente obteve.

- Cálculo do número de meses em que foi registrada dispensação (“Meses_COM_dispensa”) – utilizada a fórmula do Excel $=CONT.VALORES(AV;HW)/3$. O intervalo entre as colunas AV e HW refere-se aos registros de dispensação, sendo que para cada mês registrou-se três variáveis “AUT_mesano”, “DISP_mesano” e “QT_mesano”, motivo pelo qual dividiu-se a contagem das células com informações por três.
- Cálculo do número de dias para os quais o usuário recebeu medicamentos (“Dias_abast_mesano”) – para cada mês do período de observação obteve-se o número de dias em que o usuário estaria abastecido com medicamentos pela fórmula $=(QT_mesano/AUT_mesano) \times 30$. A fórmula reflete a relação entre o número de unidades dispensadas e a posologia de uso (unidades/dia), multiplicando-se por 30 em razão deste ser o número de dias padrão por mês estabelecido pela legislação que regula o componente.
- Cálculo da proporção entre a quantidade de dias para os quais recebeu medicamentos e o tempo para obter novamente os medicamentos (“DD_mesano”) – para cada mês do período de observação obteve-se pela fórmula $=\frac{Dias_abast_mesano}{DISP_mesano_{x+1} - DISP_mesano_x} \times 100$.

8. Finalização do banco para análises

- Todas as variáveis calculadas foram convertidas em valores e eliminou-se os campos com preenchimento de erro de fórmula, por exemplo “#DIV/0!”.

9. Unificação dos blocos de informações “Bloco 1, 2 e 3 “ + “Bloco 4”

- Realizada a unificação dos arquivos exportados por meio do EpiInfo 7.2, utilizando a função “Add related data resource” e o campo identificação “co_usuario_farmacia” como chave de relacionamento.
- Após o relacionamento, foi realizada análise de consistência e pareamento das informações.

10. Cálculo das variáveis de adesão ao tratamento em arquivo “*.xls”:

- Cálculo da Proporção de Meses Cobertos (PMC) – obtida pela fórmula $=(Meses_COM_dispensa / Meses_Primeira_a_ultima_dispensa) \times 100$
- Cálculo da Taxa de posse (TP) – obtida pela fórmula $=(Soma\ de\ todos\ os\ campos\ “Dias_abast_mesano”) / “Dias_Primeira_a_Ultima_Dispensa”) \times 100$
- Cálculo da Média de dias entre as dispensações (MDD) – obtida pela função do Excel $=MEDIA(Campos\ “DD_mesano\ do\ intervalo\ AV\ a\ MM”)$, sendo que o

intervalo AV a MM corresponde às colunas que possuem as informações sobre as dispensações registradas e calculadas.

- Cálculo do desvio padrão de MDD – obtido pela função do Excel =*DESVIOPADA*(Campos “*DD_mesano do intervalo AV a MM*”), sendo que o intervalo AV a MM corresponde às colunas que possuem as informações sobre as dispensações registradas e calculadas.

11. Indicação de registros para inclusão no estudo:

- Criação da variável “INC” – atribuído o valor “1” quando o registro cumpriu os critérios de inclusão:
 - SIT_SOL_INI = Deferida
 - DT_SOL_INI ≥ 01/ 01/2008

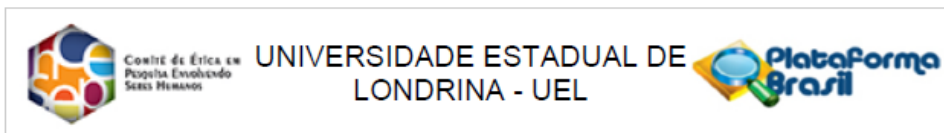
Foram incluídos no estudo todos os indivíduos que registraram uma solicitação deferida para o tratamento de dislipidemias com os medicamentos Atorvastatina e Fibratos, entre janeiro de 2008 e janeiro de 2012.

12. Indicação de registros inconsistentes/incompletos para exclusão:

- Criação da variável “EXC_1” – atribuído o valor “Sim” quando as variáveis:
 - (“IDADE_SOL_INI ≥ 95” OR “IDADE_SOL_INI ≤ 20”) AND (“PESO ≤ 20” OR “ALTURA ≤ 0,5”)
 - RS_MUN_RESID em branco
- Criação da variável “EXC_2” – atribuído o valor “Sim” quando as variáveis:
 - Meses_Com_Dispena ≤ 3
 - PMC vazio OR PMC ≤ 20
 - MDD ≤ 5 OR MDD ≥ 200 OR (Dias_Primeira_Ultima_Dispena – MDD) < 0
 - Desvio_Pad_MDD ≥ 400
 - TP ≥ 200

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO TRABALHO NA PLATAFORMA BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DA ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA NO SUS: UM OLHAR A PARTIR DOS USUÁRIOS DE HIPOLIPEMIANTES DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ

Pesquisador: Felipe Assan Remondi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53223115.7.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Patrocinador Principal: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.421.279

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte retrospectiva (observacional), de característica dinâmica, com período de avaliação e seguimento de cinco anos (2008-2013), realizado com base em informações secundárias disponíveis nos sistemas de gerenciamento da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e do Ministério da Saúde, utilizando técnicas de Record Linkage para aferição dos desfechos. Sumariamente, pretende-se avaliar as características

dos indivíduos e da utilização de medicamentos ao longo do tempo de seguimento no sistema de gerenciamento do CEAF no Paraná, vinculando tais informações por meio de técnicas probabilísticas ao óbito registrado no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). O presente estudo será desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva/Doutorado da Universidade Estadual de Londrina

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Analisar aspectos relacionadas a utilização dos medicamentos e efetividade da terapêutica para dislipidemias no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado do Paraná, entre 2008 e 2013.

Objetivo Secundário:

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa, Evoluindo
Vidas Humanas

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.421.279

Realizar análise exploratória e verificar a consistência e qualidade das informações disponíveis do ponto de vista clínico e epidemiológico; Descrever o perfil farmacoepidemiológico dos usuários de medicamentos para dislipidemias do CEAF no estado do Paraná; Caracterizar a não adesão/utilização dos medicamentos entre os usuários do sistema entre 2008 e 2013; Determinar a mortalidade na população de estudo e sua relação com características do uso de medicamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os principais riscos observados em pesquisas com base em dados secundários e de big data referem-se a confidencialidade e privacidade da informação. Frente a isso, o presente estudo não utilizará variáveis de identificação direta ao usuário e para as demais informações firma-se o compromisso em resguardar a confidencialidade e sigilo das informações, não as utilizando para nenhuma finalidade distinta a este estudo. Ademais, o banco será mantido apenas em meio físico (disco rígido ou pen-drive), não sendo enviado ou armazenado por meio de emails ou servidores. Quando necessário seu arquivamento, serão utilizadas ferramentas de criptografia. Não se preveem outros riscos de qualquer espécie, por se tratar de um estudo que utiliza informações secundárias.

Benefícios:

O estudo proposto visa contribuir com o desenvolvimento do conhecimento científico sobre o uso de medicamentos e seu impacto sobre a mortalidade, constituindo importante ferramenta para compreensão e enfrentamento das DCNT no contexto nacional, bem como implementação de estratégias para promoção do Uso Racional de Medicamentos. Além disto, a aplicação de metodologias de big data e análise de coorte com base em grandes bancos de dados do uso de medicamentos mostra-se inovadora no contexto nacional, com elevado potencial de desenvolvimento de novas técnicas e algoritmos de pesquisa. As contribuições para a gestão do SUS e da Assistência Farmacêutica são igualmente relevantes. A partir da exploração do banco de dados trona-se possível prover de informações relevantes à tomada de decisão pelos gestores, análise de efetividade e eficiência das políticas implementadas, aperfeiçoamento dos sistemas gerencias para análise epidemiológica, maior integração a Assistência Farmacêuticas às Redes de Atenção à Saúde, desenvolvimento de mecanismos informatizados de avaliação e gestão clínica dos usuários, entre tantas outras contribuições.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante pois,segundo o autor do estudo, poderá contribuir com o desenvolvimento do conhecimento científico sobre o uso de medicamentos e seu impacto sobre a

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.421.279

mortalidade, constituindo importante ferramenta para compreensão e enfrentamento das DCNT no contexto nacional, bem como implementação de estratégias para promoção do Uso Racional de Medicamentos. Além disso, a aplicação de metodologias de big data e análise de coorte com base em grandes bancos de dados do uso de medicamentos mostra-se inovadora no contexto nacional, com elevado potencial de desenvolvimento de novas técnicas e algoritmos de pesquisa.

As contribuições para a gestão do SUS e da Assistência Farmacêutica são igualmente relevantes. A partir da exploração do banco de dados torna-se possível prover de informações relevantes à tomada de decisão pelos gestores, análise de efetividade e eficiência das políticas implementadas, aperfeiçoamento dos sistemas gerenciais para análise epidemiológica, maior integração a Assistência Farmacêuticas às Redes de Atenção à Saúde, desenvolvimento de mecanismos informatizados de avaliação e gestão clínica dos usuários, entre tantas outras contribuições.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão ok.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_633311.pdf	16/12/2015 23:31:23		Aceito
Outros	Folha_de_rosto_completa.pdf	16/12/2015 23:30:49	Felipe Assan Remondi	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/12/2015 23:28:58	Felipe Assan Remondi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispenza_TCLE.pdf	27/11/2015 10:31:13	Felipe Assan Remondi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Guarda_Informacoes.jpg	27/11/2015 10:27:53	Felipe Assan Remondi	Aceito
Declaração de	Declaracao_Confidencialidade.jpg	27/11/2015	Felipe Assan	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.421.279

Pesquisadores	Declaracao_Confidencialidade.jpg	10:23:18	Remondi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SESA_PR.pdf	27/11/2015 10:21:25	Felipe Assan Remondi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_27_11_2015.docx	27/11/2015 10:19:50	Felipe Assan Remondi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 23 de Fevereiro de 2016

Assinado por:

Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

HOSPITAL DO
TRABALHADOR/SES/PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DA ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA NO SUS: UM OLHAR A PARTIR DOS USUÁRIOS DE HIPOLIPEMIANTES DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ

Pesquisador: Felipe Assan Remondi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53223115.7.3001.5225

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Patrocinador Principal: CCS - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.472.179

Apresentação do Projeto:

Adequada

Objetivo da Pesquisa:

Adequado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: Avenida República Argentina nº 4406 - Bloco Centro de Estudos

Bairro: Novo Mundo

CEP: 81.050-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3212-5871

E-mail: cepht@sesa.pr.gov.br

HOSPITAL DO
TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 1.472.179

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_633311.pdf	16/12/2015 23:31:23		Aceito
Outros	Folha_de_rosto_completa.pdf	16/12/2015 23:30:49	Felipe Assan Remondi	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/12/2015 23:28:58	Felipe Assan Remondi	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_633311.pdf	27/11/2015 10:32:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispenza_TCLE.pdf	27/11/2015 10:31:13	Felipe Assan Remondi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Guarda_Informacoes.jpg	27/11/2015 10:27:53	Felipe Assan Remondi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Confidencialidade.jpg	27/11/2015 10:23:18	Felipe Assan Remondi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_SESA_PR.pdf	27/11/2015 10:21:25	Felipe Assan Remondi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_27_11_2015.docx	27/11/2015 10:19:50	Felipe Assan Remondi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 31 de Março de 2016

Assinado por:
silvania klug pimentel
(Coordenador)

Endereço: Avenida República Argentina nº 4406 - Bloco Centro de Estudos
Bairro: Novo Mundo CEP: 81.050-000
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3212-5871 E-mail: cepht@sesa.pr.gov.br