

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CÁSSIA CUNICO

**DISLIPIDEMIA E EFETIVIDADE DO USO DE HIPOLIPEMIANTE EM
POPULAÇÃO DO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

**CURITIBA
2011**

CÁSSIA CUNICO

**DISLIPIDEMIA E EFETIVIDADE DO USO DE HIPOLIPEMIANTES EM
POPULAÇÃO DO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marileia Scartezini

Coorientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

**CURITIBA
2011**

Cunico, Cássia

Dislipidemia e efetividade do uso de hipolipemiantes em população do extremo oeste do Estado de Santa Catarina/ Cássia Cunico – Curitiba, 2011.

144 f.: il. ; 30 cm.

Orientadora: Professora Dra. Marileia Scartezini
Co-Orientador: Professor Dr. Cassyano Januário Correr
Dissertação (mestrado) –Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Dislipidemia. 2. Adesão ao tratamento. 3. Efetividade terapêutica. 4. Hipolipemiantes. 5. Sistema Único de Saúde.
I. Scartezini, Marileia. II. Correr, Cassyano Januário. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.13

TERMO DE APROVAÇÃO

CÁSSIA CUNICO

Título: DISLIPIDEMIA E EFETIVIDADE DO USO DE HIPOLIPEMIANTES EM POPULAÇÃO DO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Análises Clínicas.


Prof^a. Dr^a. Mariléia Scartezini
Orientadora


Prof. Dr. Geraldo Picheth
Universidade Federal do Paraná


Prof^a. Dr^a. Ângela Cristina Leal Badaró Trindade
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 16 de dezembro de 2011.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram de alguma maneira para a realização desta pesquisa, em especial:

A minha orientadora, Prof.^a Dra. Marileia Scartezini, e ao meu coorientador, Prof. Dr. Cassyano Januário Correr, pela dedicação, confiança e apoio durante o desenvolvimento deste projeto. Desenvolver este trabalho com vocês foi a melhor oportunidade de minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Geraldo Picheth, que desde a graduação tem sido uma pessoa muito importante em minha caminhada. Obrigada pela presença constante, pelo incentivo, ensinamentos e disponibilidade em nos auxiliar.

A minha amada mãe, Maria Cleci Rosseto Cunico, que sempre me apoiou e incentivou. Obrigada por me acompanhar nas viagens para os municípios, por aguardar pacientemente as longas tardes de entrevistas, pelos lanches, almoços, por me dar suporte durante os períodos em que permaneci em Curitiba. Obrigada pelo alicerce, pelas orações, pela dedicação e pelo amor sem limites.

Ao meu amado esposo Volmir Carlos Maldaner, pelo amor, paciência, apoio, companheirismo, compreensão, espaço. A sua ajuda foi decisiva na coleta dos dados, na tabulação dos resultados, na leitura dos textos escritos.

A minha amada irmã, Camila Cunico, obrigada pelo carinho, por me acolher em sua casa, pelas idéias e sugestões, as quais marcaram de maneira definitiva este trabalho.

Aos meus primos Ricardo Adriano Antonelli e Bruna Angela Antonelli, obrigada pelas sugestões dos livros de estatística e dicas.

A minha querida Tia Elena, pelas palavras de carinho e pelas orações.

A minha sogra, D. Olidia, por ter me acompanhado nas viagens aos municípios e por ter auxiliado meu esposo as inúmeras vezes em que estive viajando.

Aos meus cunhados Virlei, Claudia pelos livros e pelos momentos de descontração. Ao meu cunhado João Paulo pela receptividade em Curitiba.

Aos Secretários Municipais de Saúde de todos os municípios que fazem parte deste estudo, em especial à Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste, Beatriz de Fátima de Oliveira Soares e ao Gerente Regional de Saúde Volmir Giumbelli, pela confiança e oportunidade.

Aos farmacêuticos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes de saúde que me auxiliaram na busca dos dados e nas visitas aos pacientes para a realização das entrevistas. Em especial: Jocelino de Oliveira Filho e Salete Franciscan (Laboratório Oliveira), Vladimir A. DePieri (Laboratório DePieri), Ivanise A. Bratkoski (Laboratório João Gabriel), Hilton Lamour (Tunápolis), Clédina Oliveira (Guarujá do Sul), Janete Arcari (Iporã do Oeste), Sílvia Orlandini (Descanso), Martha Helena da Rocha Barros e Robison Pereira de Barros (São José do Cedro), Ana Paula Vivian (Paraíso), Ionara Dorigon (Barra Bonita) e a equipe de São Miguel do Oeste: Sandra Andreola Feltes, Sílvia Borges, Karise A. Schmidt Ferreira, Débora Biffi, Adriana R. Bataglin, Lethielle V. Goulart, Marina Ghizzi, Julio Cesar Vivian, Mônica Bernardi.

Aos colegas da Farmácia Básica da Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste e da 1ª Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste, que foram meu suporte nos dias que tive que me ausentar do trabalho.

Aos amigos que me foram acrescentados nessa jornada: Keylla Lençone, Ana Carolina Pareja, Gislene Mari Fugiwara, Katia Boritza, Sirlei Sayomi Hayashi, Fabiana Menoncin, Kelly Cristina Garcia, Deise Regina Baptista. Obrigada pelas horas de convívio, pelas alegrias compartilhadas e pelo incentivo nos momentos difíceis.

A querida Priscila Bacarin Hermann, muito obrigada pelas caronas, pelos materiais e idéias compartilhadas. Suas atitudes e palavras amigas marcaram de forma definitiva este trecho da minha caminhada.

Aos queridos Isabella Castilhos Ribeiro dos Santos e Henrique R. Frigeri que mesmo muito atarefados não mediram esforços em me auxiliar prontamente.

A Prof.^a Dra. Sônia Faria Zawadski e a Prof.^a Dra. Patrícia Teixeira Padilha da Silva Pentead, que desde a graduação me incentivaram ao desenvolvimento da pesquisa.

Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela contribuição à minha formação acadêmica.

À equipe da Biblioteca de Ciências da Saúde da UFPR - Sede Botânico.

*“O que diremos depois disso?
Se Deus é por nós, quem será contra nós?”
(Romanos 8,31)*

RESUMO

As enfermidades cardiovasculares são as morbidades mais presentes na população mundial. Para estas patologias, a redução da concentração do colesterol sérico com o uso de hipolipemiantes é um dos alvos da terapêutica farmacológica. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a ocorrência das dislipidemias e a efetividade terapêutica dos medicamentos hipolipemiantes em população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na região do extremo oeste do Estado de Santa Catarina. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao prontuário médico e entrevista aos pacientes. A amostra foi composta por 515 usuários de hipolipemiantes, durante o período compreendido entre janeiro de 2003 e maio de 2010. Salienta-se que os hipolipemiantes avaliados foram aqueles oferecidos pelo SUS por meio do Programa de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo a sinvastatina 20 mg o mais utilizado. O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR (CEP/SD: 962.087.10.07 e CAE: 3083.0.000.091-10). Foram coletados dados socioeconômicos e clínicos. A taxa de adesão ao tratamento foi avaliada com base na frequência de retiradas do medicamento hipolipemiante no serviço de saúde. A efetividade terapêutica foi avaliada pela diferença obtida nas concentrações dos analitos Colesterol Total, LDL-C, HDL-C e Triglicerídeos, antes do início do tratamento e após o uso do medicamento, em um tempo médio de tratamento de 8,3 meses. Neste mesmo período foram avaliados os índices de risco aterogênico, marcadores de função hepática, função renal, lesão muscular, glicemia e função tireoidiana. Na amostra estudada houve predomínio do gênero feminino (62,1%) com a faixa etária mais elevada (62 anos). A presença de sobrepeso ou obesidade foi verificada em 74,8% dos pacientes. Predominou entre os pacientes a hipertrigliceridemia isolada (32,4%). As comorbidades mais frequentes foram a hipertensão arterial, *Diabetes mellitus* tipo 2 e hipotireoidismo. O acompanhamento dos resultados laboratoriais demonstrou que os pacientes apresentaram tolerância diminuída à glicose, controle glicêmico inadequado, função tireoidiana, renal e hepática dentro da normalidade e ausência de lesão muscular. Após o tratamento hipolipemiante foi verificada redução de 14,3% para o Colesterol Total; 19,6% para o LDL-C e 14,4% para os Triglicerídeos. A redução mais expressiva destes analitos foi obtida com o hipolipemiante atorvastatina 20 mg. Entre os hipolipemiantes de maior uso, a sinvastatina 20 mg foi o mais efetivo reduzindo o Colesterol Total em 12%, o LDL-C em 14% e os Triglicerídeos em 3,7%, além de aumento de aproximadamente 8% no HDL-C. O número de pacientes que obteve adesão terapêutica $\geq 80\%$ reduziu ao longo do acompanhamento clínico e pacientes com adesão terapêutica inferior a 55% e a 60% não obtiveram redução no Colesterol Total e no LDL-C, respectivamente. A adesão aos hipolipemiantes é alta no início do tratamento e tende a cair ao longo do tempo, comprometendo os resultados terapêuticos. A incorporação de ações de monitoramento da retirada de medicamentos e do perfil lipídico pela assistência farmacêutica pode colaborar para a manutenção do sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Dislipidemia, adesão ao tratamento, efetividade terapêutica, hipolipemiantes, perfil lipídico, Sistema Único de Saúde

ABSTRACT

The cardiovascular diseases are the most frequent morbidity in the worldwide population. For these conditions, the reduction of cholesterol concentration with the use of lipid lowering is one of the targets of drug therapy. The aim of this study was to evaluate the occurrence of dyslipidemia and therapeutic effectiveness of lipid-lowering drugs in the population served by the Brazilian Health System (SUS) in the far western region of the state of Santa Catarina. Data collection was performed by medic register consultation and interview patients. The sample consisted of 515 users of lipid-lowering drugs. The lipid-lowering drugs evaluated were those offered by SUS through the Medicines Program of the Component Specialized of Pharmaceutical Services in the period between January 2003 and May 2010. Simvastatin 20 mg being the most used. The project was approved by the Ethics Committee in Research of the Department of Health Sciences, Federal University of Paraná (CEP / SD: 962.087.10.07 and CAE: 3083.0.000.091-10). Socioeconomic and clinics data was registered. The rate of adherence to treatment was assessed based on the frequency of lipid-lowering drug taken by the health service. The therapeutic effectiveness was evaluated by the difference obtained in serum levels of Total Cholesterol, LDL-C, HDL-C and Triglycerides before starting treatment and after using the drug, in a mean time of 8.3 months. In the same period were evaluated atherogenic risk index, markers of liver function, kidney function, muscle injury, blood glucose and thyroid function. In the study sample was predominantly female (62,1%) with older age (62 years). The presence of overweight or obesity was observed in 74.8% of patients. Isolated hypertriglyceridemia (32.4%) was predominated among patients. The most frequent comorbidities were hypertension, *Diabetes mellitus* type 2 and hypothyroidism. The monitoring of laboratory results showed that the patients had impaired glucose tolerance, poor glycemic control, thyroid function, renal and liver function within normal range and absence of muscle damage. After lipid-lowering therapy was observed 14.3% reduction in Total Cholesterol, 19.6% in LDL-C and 14.4% in Triglycerides. The best achieved of this serum levels was obtained with lipid-lowering atorvastatin 20 mg. However, given the sample size, more reliable results were obtained with lipid-lowering simvastatin 20 mg. The simvastatin 20 mg, which caused approximately 12% reduction for serum levels of Total Cholesterol, approximately 14% reduction in LDL-C and 3.7 % for Triglycerides, and increased approximately 8% in HDL-C. The number of patients who achieved $\geq 80\%$ adherence decreased during clinical follow-up. Patients with adherence rates below 55% and 60% did not obtained a reduction in Total Cholesterol and LDL-C, respectively. The pharmaceutical care can contribute to the maintenance of therapeutic success by the monitoring the patient adherence and lipid profile.

Keywords: Dyslipidemia, treatment adherence, therapeutic effectiveness, lipid-lowering, lipid profile, Brazilian Health System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Estruturação do componente especializado da assistência farmacêutica	25
FIGURA 2	Estruturas das estatinas	54
FIGURA 3	Fórmula estrutural dos análogos do ácido fíbrico	58
FIGURA 4	Fluxograma do desenho experimental	68
FIGURA 5	Localização geográfica dos municípios do extremo oeste do estado de Santa Catarina que participaram do estudo	71
FIGURA 6	Fluxograma da caracterização da amostra	75
FIGURA 7	Acesso aos medicamentos hipolipemiantes no período da pesquisa	78
FIGURA 8	Frequência de utilização dos hipolipemiantes em estudo no período da pesquisa	78
FIGURA 9	Variação na concentração sérica do perfil lipídico após tratamento com hipolipemiantes em diferentes dosagens	91
FIGURA 10	Porcentagem de redução do CT e LDL-C de acordo com a porcentagem de adesão ao tratamento hipolipemiante, no período entre o início do tratamento e os primeiros exames clínicos de monitoramento após o início do tratamento	92

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Doenças contempladas no âmbito do componente especializado da assistência farmacêutica estratificado por grupos de medicamentos	26
QUADRO 2	Fármacos para o tratamento das dislipidemias e os responsáveis pelo seu financiamento	27
QUADRO 3	Classificação dos lipídios de importância clínica	38
QUADRO 4	Classificação e propriedades das principais apolipoproteínas humanas	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Frequencia (%) de mortalidade segundo o CID-10 no Brasil e nas regiões brasileiras, no ano de 2008	30
TABELA 2	Frequencia (%) de mortalidade segundo o CID-10 nos estados da região sul do Brasil, no ano de 2008	31
TABELA 3	Frequencia (%) de mortalidade segundo o CID-10 nos municípios da região extremo oeste do estado de Santa Catarina, no ano de 2008	32
TABELA 4	Valores de referência dos lipídeos para indivíduos com mais de vinte anos de idade	49
TABELA 5	Meta terapêutica preventiva com hipolipemiantes	50
TABELA 6	Doses das estatinas e efeito sobre O LDL-C	55
TABELA 7	Doses de fibratos disponíveis e efeito sobre HDL-C e TG	59
TABELA 8	Número de pacientes cadastrados nos municípios do extremo oeste do estado de Santa Catarina	76
TABELA 9	Caracterização antropométrica, clínica e farmacoterapêutica dos usuários de hipolipemiantes em estudo	77
TABELA 10	Associação de medicamentos hipolipemiantes	79
TABELA 11	Diagnóstico de acordo com o CID-10 descrito prontuários utilizados para o estudo	79
TABELA 12	Classificação fenotípica das dislipidemias antes do tratamento hipolipemiante	80
TABELA 13	Taxa de adesão ao tratamento hipolipemiante no período decorrido entre o início do tratamento e o primeiro exame de monitoramento	81
TABELA 14	Taxa de adesão ao tratamento hipolipemiante no período total de tratamento	82
TABELA 15	Concentrações séricas dos parâmetros laboratoriais em estudo no início do tratamento e dos primeiros exames laboratoriais de monitoramento após o início do tratamento (n=417)	83
TABELA 16	Avaliação dos índices de risco aterogênico no início do tratamento e após os primeiros exames laboratoriais de monitoramento (n=417)	84

TABELA 17	Análise de Regressão Linear Múltipla das porcentagens de redução observadas para CT, LDL-C, TG e da porcentagem de aumento observado para HDL-C (n=417)	85
TABELA 18	Concentrações do perfil lipídico e índices de risco aterogênico para o gênero masculino no período entre o início do tratamento e os primeiros exames laboratoriais de monitoramento após o início do tratamento (n=158)	86
TABELA 19	Concentrações do perfil lipídico e índices de risco aterogênico para o gênero feminino no período entre o início do tratamento e os primeiros exames clínicos de monitoramento após o início do tratamento (n=259)	87
TABELA 20	Comparações do perfil lipídico entre os gêneros masculino e feminino	88
TABELA 21	Frequência de pacientes com bom controle no pré-tratamento e após os primeiros exames laboratoriais de monitoramento	90
TABELA 22	Caracterização socioeconômica dos pacientes entrevistados (n=86)	94
TABELA 23	Relação entre o hipolipemiante utilizado e as reações adversas relatadas pelos usuários (n=86)	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACAT	Acilcolesterol-aciltransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
APAC	Autorização de Procedimento de Alto Custo
APO	Apolipoproteína
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEPT	Proteína Transportadora de Colesterol Esterificado
CID - 10	Código Internacional de Doenças
CK	Creatinofosfoquinase
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio Padrão
ESF	Estratégia Saúde da Família
ERF	Escore de Risco de Framingham
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-C	HDL-Colesterol
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IC	Intervalo de Confiança

IDL	Lipoproteína de Densidade Intermediária
IM	Infarto do Miocárdio
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LCAT	Lecitina Colesterol Aciltransferase
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-C	LDL-Colesterol
LLP	Lipase Lipoproteica
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
Lp(a)	Lipoproteína (a)
MEV	Mudança do Estilo de Vida
NASF	Núcleos de Apoio à Saúde da Família
PA	Pressão Arterial
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PPAR	Receptores Ativados pelo Proliferador de Peroxissomos
Qm	Quilomícrom
Qr	Quilomícrom remanescente
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde
T4-livre	Tetraiodotironina Livre
TG	Triglicerídeos
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	18
3.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES: FATORES DE RISCO E EPIDEMIOLOGIA	29
3.2.1 Tabagismo.....	33
3.2.2 Sedentarismo	34
3.2.3 Sobrepeso e obesidade.....	34
3.2.4 Hipertensão Arterial Sistêmica	35
3.2.5 <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	36
3.2.6 Dislipidemias	36
3.3 ASPECTOS GERAIS DAS DISLIPIDEMIAS	38
3.3.1 Lipídios e lipoproteínas.....	38
3.3.2 Metabolismo lipídico	42
3.3.3 Aterosclerose	46
3.3.4 Dislipidemia: conceito e classificação.....	47
3.3.5 Tratamento farmacológico.....	52
3.4 ADESÃO AO TRATAMENTO.....	64
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	67
4.1 DESENHO DO ESTUDO	67
4.1.1 Investigação documental.....	67
4.1.2 Pesquisa de campo	67
4.1.3 Critérios de inclusão	69
4.1.4 Critérios de exclusão.....	69
4.1.5 Local da pesquisa	69
4.1.6 Variáveis e coleta de dados	72
4.1.7 Análise estatística	74
5 RESULTADOS	75

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	75
5.1.2 Diferenças observadas no perfil lipídico para o gênero masculino.....	86
5.1.3 Diferenças observadas no perfil lipídico para o gênero feminino	87
5.1.4 Diferenças entre gêneros observadas no perfil lipídico	88
5.1.5 Efetividade terapêutica dos hipolipemiantes	89
5.2 CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA DOS PACIENTES ENTREVISTADOS	93
6 DISCUSSÃO	96
6.1 AMOSTRA.....	96
6.2 GÊNERO E IDADE	97
6.3 PESO, ALTURA E IMC	98
6.4 COMORBIDADES.....	99
6.5 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	101
6.5.1 Marcadores glicêmicos.....	101
6.5.2 TSH e T4-livre	102
6.5.3 Creatinina	102
6.5.4 Transaminases.....	103
6.5.5 Creatinofosfoquinase.....	104
6.5.6 Perfil lipídico	104
6.6 HIPOLIPEMIANTES.....	108
6.7 ADESÃO TERAPÊUTICA	110
6.8 PERFIL SOCIOECONÔMICO E REAÇÕES ADVERSAS.....	112
6.9 PROPOSTAS	114
7 CONCLUSÕES	116
REFERÊNCIAS.....	117
APÊNDICES	133
ANEXOS	141

1 INTRODUÇÃO

O sistema de saúde brasileiro passou por transformações importantes com a criação e regulamentação do Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que a universalidade de acesso, a integralidade da atenção, a equidade, a participação das comunidades e a descentralização tornaram-se os princípios do novo sistema. Esse modelo passou a representar para os gestores, trabalhadores e usuários uma nova forma de desenvolver os serviços de atenção à saúde (BRASIL, 2009).

A inserção e o desenvolvimento da Assistência Farmacêutica no contexto do SUS está consolidando-se, sendo o usuário o foco principal do serviço e tendo as suas ações vinculadas ao uso racional dos medicamentos (BRASIL, 2009).

É importante salientar que a Assistência Farmacêutica exerce papel fundamental no caso de enfermidades crônicas. Essa prática não se aplica somente ao acesso aos medicamentos de uso contínuo, mas visa à efetiva resolutividade da atenção à saúde, ou seja, ter o produto certo, para uma finalidade específica, na dosagem correta, pelo tempo necessário, com a garantia de qualidade, informação suficiente para o uso e alcance de resultados terapêuticos concretos.

Entre as doenças crônicas, as enfermidades cardiovasculares ocupam papel de destaque, sendo uma das morbidades mais presentes na população mundial (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). Nos países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil, a mortalidade por complicações cardiovasculares apresenta elevações relativamente rápidas e substanciais e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, essa tendência de aumento da prevalência da doença cardiovascular no país tende a persistir, agravando ainda mais os quadros de morbidade e mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Entre os vários fatores de risco diretamente relacionados à elevada incidência de eventos cardiovasculares estão, principalmente, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia, o *Diabetes mellitus*, a obesidade, a hereditariedade, o sedentarismo e a idade. Os alvos potenciais da terapêutica farmacológica são os fatores de risco modificáveis, como, por exemplo, o uso de substâncias que reduzem a concentração plasmática de colesterol das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-C), o que induz a redução da incidência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral (RANG *et al.*, 2007; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; WARD *et al.*, 2007; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

A terapia farmacológica para a redução dos lipídeos plasmáticos é umas das abordagens para o tratamento das dislipidemias e é utilizada em associação ao controle nutricional e a correção de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis. As principais classes terapêuticas utilizadas clinicamente são as estatinas, os fibratos, os inibidores da absorção do colesterol, o ácido nicotínico e seus derivados e os derivados de óleo de peixe. É pertinente ressaltar que a escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente (RANG *et al.*, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Na terapêutica atual, as estatinas figuram como as substâncias mais prescritas para a prevenção secundária do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral em pacientes que apresentam doença aterosclerótica sintomática, bem como para a prevenção primária de doença arterial em pacientes com alto risco para doença cardiovascular em função de concentrações séricas aumentadas de colesterol (RANG *et al.*, 2007).

O mecanismo de ação das estatinas envolve a inibição da enzima HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) redutase, o que reduz a síntese hepática do colesterol e aumenta a síntese de receptores de LDL, tendo como principal efeito bioquímico a redução das concentrações plasmáticas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. Além da redução do LDL-C, as estatinas apresentam outras funções como a melhora da função endotelial, a redução da inflamação vascular, a redução da agregação plaquetária, o aumento da neovascularização do tecido isquêmico, a estabilização da placa aterosclerótica, aumento da fibrinólise e ações antitrombóticas (RANG *et al.*, 2007), sendo estas consideradas contribuições promissoras para prevenção e terapêutica em indivíduos com risco de desenvolver doença cardiovascular.

A avaliação da efetividade dos diferentes medicamentos hipolipemiantes oferecidos pelo SUS tem por finalidade estabelecer prioridades nas ações da Assistência Farmacêutica integrando-as nas demais políticas de saúde. Também visa otimizar os recursos financeiros existentes com a oferta de medicamentos eficazes e seguros, bem como o seu emprego adequado, além de planejar ações de programas de saúde, gerando indicadores de qualidade dos serviços e resultados em saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência das dislipidemias e a efetividade terapêutica dos medicamentos hipolipemiantes em população atendida pelo Sistema Único de Saúde na região do extremo oeste do Estado de Santa Catarina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Selecionar e acompanhar pacientes do gênero feminino e masculino, usuários do SUS, que utilizam fármacos hipolipemiantes.
2. Caracterizar os perfis antropométrico, socioeconômico e terapêutico da população em estudo.
3. Coletar e analisar os resultados laboratoriais do perfil lipídico (Colesterol Total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Triglicerídeos) e índices de risco aterogênico, bem como marcadores de função hepática (Alanina Aminotransferase e Aspartato Aminotransferase), função renal (Creatinina), lesão muscular (Creatinofosfoquinase), glicemia (Glicose em Jejum e Hemoglobina Glicada) e função tireoidiana (Hormônio Tireoestimulante, Tetraiodotironina Livre) da população em estudo.
4. Comparar as características dos hipolipemiantes quanto a efetividade farmacológica e reações adversas.
5. Avaliar a adesão terapêutica aos hipolipemiantes.
6. Propor ações que otimizem o uso racional de hipolipemiantes no SUS.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O Sistema Único de Saúde (SUS), regulamentado pela Lei 8080, de 19 de setembro de 1990, é constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público (BRASIL, 1990). De acordo com esta normativa o Estado deve oferecer condições que assegurem o acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde, sendo que o SUS deve ser desenvolvido com base nos seguintes princípios:

(...) DOS PRINCÍPIOS E DIRETRIZES

“Art. 7º I- universalidade de acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;

II - integralidade de assistência, entendida como um conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema;

III - preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral;

IV - igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie;

V - direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde;

VI - divulgação de informações quanto ao potencial dos serviços de saúde e sua utilização pelo usuário;

VII - utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, a alocação de recursos e a orientação programática;

VIII - participação da comunidade;

IX - descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo:

a) ênfase na descentralização dos serviços para os municípios;

b) regionalização e hierarquização da rede de serviços de saúde;

X - integração, em nível executivo, das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico; XI - conjugação dos recursos financeiros, tecnológicos, materiais e humanos da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, na prestação de serviços de assistência à saúde da população;

XII - capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de assistência; e

XIII - organização dos serviços públicos de modo a evitar duplicidade de meios para fins idênticos.” (BRASIL, 1990).

Em consonância com os princípios do SUS, percebeu-se a necessidade da integralidade das ações de Assistência Farmacêutica para a obtenção de melhores resultados no acesso, na racionalização dos recursos e no uso dos medicamentos.

A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica foram marcos importantes para a efetiva implementação de ações capazes de promover melhoria das condições de assistência sanitária à população.

Com a aprovação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, pela Resolução 338, de 06 de maio de 2004, foram estabelecidos os principais eixos estratégicos desta política, bem como os seus princípios, sendo um dos pontos básicos, o descrito em seu artigo 1º, inciso IV:

“As ações de Assistência Farmacêutica envolvem aquelas referentes à Atenção Farmacêutica, considerada como um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica e compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.” (BRASIL, 2004a).

Levando-se em consideração que a maioria das intervenções em saúde envolve o uso de medicamentos e que este uso pode ser determinante para a obtenção de menor ou maior resultado, tornou-se imperativo que a Assistência Farmacêutica não esteja reduzida à logística de medicamentos (adquirir, armazenar e distribuir). É necessário que ela esteja integrada ao sistema de saúde. Para isso ela deve ser desenvolvida por trabalhadores qualificados, os quais devem selecionar os medicamentos mais seguros, eficazes e custo-efetivos; programar adequadamente as aquisições; armazenar, distribuir e transportar adequadamente para garantir a manutenção da qualidade do produto farmacêutico; gerenciar os estoques; disponibilizar protocolos e diretrizes de tratamento; promover ações que disciplinem a prescrição; dispensar (ou seja, entregar o medicamento ao usuário com orientação do uso) e monitorar o surgimento de reações adversas (BRASIL, 2006b; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2011).

A Assistência Farmacêutica é um dos pilares da saúde no Brasil, tanto pelo papel predominante dos medicamentos no processo de cuidado à saúde e o constante aumento da demanda por estes, quanto pelo volume de recursos humanos e financeiros disponibilizados para a aquisição, distribuição e organização do acesso aos medicamentos (BRASIL, 2010a).

No ano de 2010, o Ministério da Saúde gastou cerca de R\$ 6,5 bilhões com medicamentos, correspondendo a 12,5% do orçamento deste Ministério, sendo esses gastos amplamente insuficientes para a atual demanda e tendo expectativas do crescimento deste contingente (BRASIL, 2010a).

Nos últimos anos, as ações conjuntas dos municípios, estados e União vêm implementando e reestruturando a Assistência Farmacêutica no SUS. Um dos trabalhos de grande destaque foi a atualização dos elencos de medicamentos. Esta medida visou excluir as sobreposições e realizar a incorporação de medicamentos para garantir a integralidade do tratamento medicamentoso na forma de linhas de cuidado. Essa interpretação sugere a ampliação do acesso aos medicamentos para todas as formas evolutivas das doenças, ou seja, ao se observar o tratamento do agravo em todas as suas dimensões, e por se tratarem, geralmente, de doenças crônicas, muitas vezes, a linha de cuidado inicia-se na atenção básica (BRASIL, 2010a).

No SUS, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 29 de janeiro de 2007 (BRASIL, 2007), o financiamento e a transferência de recursos federais para as ações e serviços de saúde estão alocados na forma de blocos de financiamento com o respectivo monitoramento e controle. Esta normativa estabeleceu os seguintes blocos de financiamento: Atenção Básica; Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar; Vigilância em Saúde; Assistência Farmacêutica e Gestão do SUS. No campo da Assistência Farmacêutica, as ações se dividem em três Componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (atual Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da atenção básica em saúde (BRASIL, 2007) e foi regulamentado inicialmente pela Portaria GM/MS nº 2982, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009a). Em 28 de dezembro de 2010 entrou em vigor a Portaria GM/MS nº 4.217 (BRASIL, 2010c), a qual estabeleceu novas normas de financiamento e execução deste componente e também o Elenco de Referência de Medicamentos, o qual se baseou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2010b).

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica tem por objetivo disponibilizar medicamentos para o atendimento de programas de saúde coordenados nacionalmente pelo Ministério da Saúde, de caráter transmissível e/ou de alto impacto na saúde da população. Fazem parte os medicamentos para o controle das endemias como a tuberculose, a hanseníase, a malária, a leishmaniose, a doença de chagas, os medicamentos do Programa DST/AIDS, bem como os imunobiológicos e os insumos das coagulopatias e hemoderivados (BRASIL, 2007).

O Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, por sua vez, passou por uma revisão nos anos de 2008 e 2009 e culminou com a construção do CEAF, normatizado pela Portaria GM/MS nº 2981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009b).

O termo “medicamentos excepcionais” foi estabelecido em 1982, por meio da Portaria Interministerial nº 3 MPAS/MS/MEC, de 15 de dezembro de 1982, no sentido de tornar um ato excepcional o fornecimento de medicamentos não previstos na RENAME vigente. Nessa época, não havia um elenco de medicamentos considerados excepcionais. Todos os medicamentos não pertencentes à RENAME vigente poderiam ser considerados excepcionais e poderiam ser disponibilizados pelo gestor ou prestador de serviços (BRASIL, 2010a). No ano de 1993 esse conceito foi descontinuado com a publicação da Portaria SAS/MS nº 142, de 06 de outubro de 1993, a qual estabeleceu a primeira lista de medicamentos considerados excepcionais. Desta lista faziam parte a ciclosporina, a eritropoetina humana e outros medicamentos que não constavam da RENAME vigente na época. A partir daí foram constituídos elencos formais de medicamentos que passaram a ser ampliados ao longo dos tempos. Nessa mesma lógica, por meio da Portaria SAS/MS nº 204, de 6 de novembro de 1996, o elenco de medicamentos excepcionais foi ampliado, passando para 32 fármacos em 55 apresentações farmacêuticas diferentes (BRASIL, 2010a).

Em 23 de julho de 2002, com a publicação da Portaria GM/MS nº 1318, houve a ampliação do elenco de medicamentos excepcionais e o estabelecimento de critérios de dispensação, diagnóstico, indicação e tratamento por meio de parâmetros definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002a). Este manual usou, pela primeira vez, o conceito de Programa de Medicamentos Excepcionais o qual passou a ser

entendido como aqueles medicamentos de elevado valor unitário, ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornariam excessivamente caros para serem suportados pela população. Com base nisso, surgiu a conceito de “medicamento de alto custo” (BRASIL, 2002b).

As dislipidemias estão contempladas no PCDT de acordo com a Portaria SAS/MS nº 1015, de 23 de dezembro de 2002 (BRASIL, 2002c), a qual estabeleceu critérios claros para o diagnóstico, a inclusão e exclusão de pacientes no tratamento, os esquemas de administração, monitorização, riscos e cuidados. De acordo com a Portaria GM/MS nº 1318/2002, os medicamentos padronizados eram: atorvastatina 10 mg e 20 mg; pravastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg; sinvastatina 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg (BRASIL, 2002a).

Apesar da Portaria GM/MS nº 1318/2002 ter sido um marco regulatório para os medicamentos excepcionais, ela não deixou clara a verdadeira definição dos medicamentos excepcionais. Na tentativa de definir o que o SUS entendia por medicamentos excepcionais ou de alto custo, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2577 de 27 de outubro de 2006, a qual aprovou o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (BRASIL, 2006a). Esta normativa definia que o Componente de Medicamento de Dispensação Excepcional tinha por objetivo disponibilizar medicamentos no SUS para tratamento de agravos inseridos nos seguintes critérios: a) doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seria um tratamento de custo elevado; e b) doença prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seria um tratamento de custo elevado desde que: b.1) houvesse tratamento previsto para o agravo no nível da atenção básica, ao qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade, ou b.2) o diagnóstico ou estabelecimento de conduta terapêutica para o agravo estivessem inseridos na atenção especializada (BRASIL, 2006a). Diferentemente do objetivo da Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC nº 3/1982, que se preocupou com o provimento dos medicamentos que não constavam da RENAME da época (portanto, fornecidos em caráter excepcional), a Portaria GM/MS nº 2.577/2006 preocupou-se com um conjunto de medicamentos que deveriam ser dispensados de forma diferenciada (excepcional) (BRASIL, 2010a).

Para as dislipidemias, a Portaria GM/MS nº 2577 de 27 de outubro de 2006 ampliou o elenco de medicamentos, passando a fazer parte do elenco: atorvastatina 10 mg e 20 mg; lovastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg; fluvastatina 20 mg e 40 mg; pravastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg; sinvastatina 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg; bezafibrato 200 mg e 400 mg; ciprofibrato 100 mg; etofibrato 500 mg; fenofibrato 200 mg e 250 mg; genfibrozila 600 mg e 900 mg (BRASIL, 2006a).

No sentido de aprimorar o conceito, foi publicada em 26 de novembro de 2009 a Portaria GM/MS nº 2981. Esta normativa entrou em vigor em 01 de março de 2010 e aprovou o CEAF, em substituição ao Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (BRASIL, 2009b).

O principal objetivo do CEAF é incorporar medicamentos, ampliar a cobertura para novas doenças e ampliar o acesso aos medicamentos pelos usuários do SUS. Sua concepção foi norteadada pelo referencial teórico instituído na própria Constituição Federal de 1988 que, em seu Artigo 198, descreve a integralidade do atendimento como uma das diretrizes para as ações e serviços públicos de saúde (BRASIL, 2010a). Outro objetivo deste Componente é a definição clara dos responsáveis pela sua execução a partir da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso. Neste sentido os medicamentos do CEAF foram divididos em três grupos com características e objetivos diferentes, visando garantir a integralidade do tratamento medicamentoso para as doenças contempladas (QUADRO 1):

- Grupo 1: Neste grupo está alocado o elenco de medicamentos cujo financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde, seja por aquisição centralizada ou por transferência de recursos financeiros do Fundo Nacional de Saúde para o Fundo Estadual de Saúde, quando indicados para o tratamento das doenças incluídas no CEAF (QUADRO 1) (BRASIL, 2009b). De acordo com esses critérios, o Grupo 1 abrange uma variedade de medicamentos indicados para tratamento das fases mais avançadas na linha de cuidado para uma determinada doença ou tratamento integral de doenças mais complexas do ponto de vista clínico (BRASIL, 2010a).

- Grupo 2: Neste Grupo está alocado o elenco de medicamentos cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde, quando indicados para o tratamento das doenças incluídas no Componente (QUADRO 1) (BRASIL, 2009b). Na lógica da garantia das linhas de cuidado, de modo geral, os medicamentos alocados neste Grupo são indicados para tratamento de uma fase da

doença após um tratamento ambulatorial realizado em nível da atenção básica (BRASIL, 2010a).

- Grupo 3: Neste grupo, o elenco de medicamentos é constituído por fármacos constantes na RENAME vigente e indicados pelos PCDT, publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no Componente (QUADRO 1). O elenco deste grupo está sob responsabilidade das Secretarias Municipais de Saúde e é indispensável, pois caracteriza o primeiro tratamento medicamentoso das doenças citadas (BRASIL, 2010a).

A construção do CEAF ocorreu de forma articulada com a revisão do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e da RENAME, o que demonstra a importância da interrelação entre os Componentes da Assistência Farmacêutica. Esta avaliação visou a garantia dos medicamentos no SUS, evitando a duplicidade no elenco do Componente Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica, além de observar os impactos financeiros para os municípios. Assim, alguns fármacos foram transferidos do CEAF para o Componente Básico da Assistência Farmacêutica a partir da vigência da Portaria GM/MS 2.981/2009 (BRASIL, 2010a).

Sendo assim, a partir de março de 2010, as Dislipidemias são tratadas conjuntamente entre as Secretarias de Estado (com o fornecimento dos medicamentos: atorvastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg; bezafibrato 200 mg e 400 mg; ciprofibrato 100 mg; etofibrato 500 mg; fenofibrato 200 mg; fluvastatina 20 mg e 40 mg; genfibrozila 600 mg e 900 mg; lovastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg; pravastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg) (QUADRO 2) e as Secretarias Municipais (sinvastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg) (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2010a).

A FIGURA 1 ilustra os principais marcos na estruturação do CEAF.

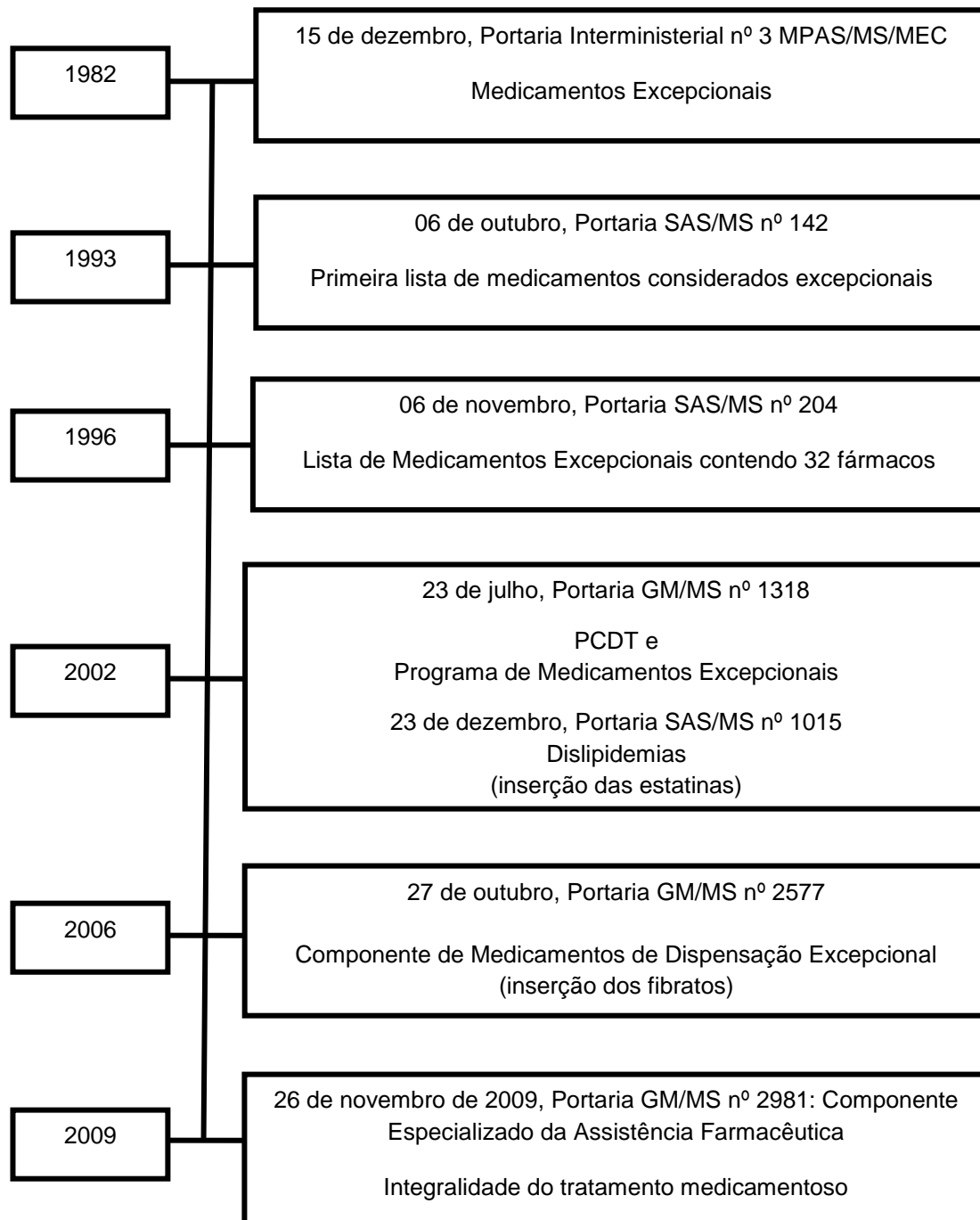


FIGURA 1 - ESTRUTURAÇÃO DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

QUADRO 1 - DOENÇAS CONTEMPLADAS NO ÂMBITO DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA ESTRATIFICADO POR GRUPOS DE MEDICAMENTOS

Doenças tratadas apenas com fármacos do Grupo 1		
Acromegalia	Doença pelo HIV resultando em outras doenças	Leiomioma de útero
Anemia hemolítica autoimune	Esclerose lateral amiotrófica	Miastenia Gravis
Anemia por deficiência de ferro	Esclerose múltipla	Neutropenia
Angioedema hereditário	Espasticidade focal	Tratamento da reinfecção pelo vírus da hepatite B pós transplante hepático
Deficiência de GH	Fibrose cística	Puberdade precoce
Diabetes insipido	Hemangioma	Púrpura trombocitopênica idiopática
Distonia	Hepatite viral C	Síndrome de Guillain-Barré
Doença de Alzheimer	Hepatite viral crônica B	Síndrome de Turner
Doença de Gaucher	Hiperprolactinemia	Síndrome dos ovários policísticos e hirsutismo
Doença de Wilson	Ictiose	Sobrecarga de ferro
Doença Falsiforme	Imunodeficiência primária	
Doenças tratadas apenas com fármacos do Grupo 2		
Anemia aplástica	Fenilcetonúria	Transplante de córnea
Doença de Reiter	Lúpus eritematoso sistêmico	Transplante de osso
Dor crônica	Ossificação do ligamento longitudinal posterior	Transplante de pele
Espondilopatia inflamatória	Síndrome nefrótica	Transplante de pulmão
Espondilose	Transplante de coração e pulmão	
Doenças tratadas apenas com fármacos do Grupo 3		
Hipotireoidismo congênito		
Doenças tratadas com fármacos do Grupo 1 e 2		
Esclerose sistêmica	Psoríase	Transplante hepático
Osteodistrofia renal	Transplante cardíaco	Transplante intestino, medula ou pâncreas
Doenças tratadas com fármacos do Grupo 1 e 3		
Anemia na insuficiência renal crônica	Endometriose	Hipertensão arterial pulmonar
Doença de Parkinson	Esquizofrenia	Insuficiência pancreática exócrina
Doenças tratadas com fármacos do Grupo 2 e 3		
Acne	Epilepsia	Raquitismo e osteomalácia
Asma	Hepatite autoimune	Retocolite Ulcerativa
Dislipidemia	Hipoparatiroidismo	Uveítes posteriores não infecciosas
Doença de Paget dos ossos	Osteoporose	
Doenças tratadas com fármacos do Grupo 1, 2 e 3		
Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha	Dermatopolimiosite	Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica
Artrite psoriática	Doença de Crohn	Hiperplasia adrenal congênita
Artrite reumatóide	Espondilite Ancilosante	Transplante renal

FONTE: BRASIL (2010a)

QUADRO 2 - FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS E OS RESPONSÁVEIS PELO SEU FINANCIAMENTO

Grupo 2: Fármacos cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das dislipidemia		
Atorvastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg	Etofibrato 500 mg	Genfibrozila 600 mg, 900 mg
Bezafibrato 200 mg, 400 mg	Fenofibrato 200 mg	Lovastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg
Ciprofibrato 100 mg	Fluvastatina 20 mg, 40 mg	Pravastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg
Grupo 3: Fármacos cuja dispensação é de responsabilidade dos municípios para tratamento das dislipidemias		
Sinvastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg		

FONTE: BRASIL (2009b); BRASIL (2010a)

As linhas de cuidado, conforme descrito no CEAF, devem ser respeitadas pelos gestores do SUS, a fim de garantir a integralidade do tratamento medicamentoso. No entanto, é facultada ao gestor estadual a seleção dos medicamentos entre aqueles padronizados no CEAF. Porém, essa seleção tem que ocorrer de maneira a não comprometer as linhas de cuidado definidas nos PCDT (BRASIL, 2010a). Com base nessa orientação, o estado de Santa Catarina padroniza os seguintes medicamentos hipolipemiantes: atorvastatina 10 mg e 20 mg; bezafibrato 200 mg e 400 mg; ciprofibrato 100 mg; genfibrozila 600 mg e 900 mg; lovastatina 20 mg e 40 mg; pravastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA, 2011).

A execução do CEAF envolve as etapas de solicitação, avaliação, autorização, dispensação dos medicamentos e renovação da continuidade do tratamento. A solicitação pode ser oriunda de unidades de saúde públicas ou privadas e é caracterizada pela requisição do(s) medicamento(s) pelo paciente ou seu responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual, mediante a apresentação dos seguintes documentos:

- a) cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b) cópia de documento de identidade;
- c) laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido (ANEXO B);
- d) prescrição médica devidamente preenchida;
- e) documentos exigidos nos PCDT publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e

f) cópia do comprovante de residência.

Após o recebimento da solicitação, o gestor estadual obrigatoriamente deve fazer uma avaliação técnica documental, a partir dos pressupostos legais vigentes, de acordo com as regras do CEAF e com as recomendações dos PCDT. Após o deferimento da avaliação, a solicitação deve ser enviada para a etapa de autorização, a qual define o período de vigência da Autorização de Procedimento de Alto Custo (APAC), que é no máximo de três meses. A dispensação do(s) medicamento(s) poderá ser efetivada somente após a autorização do procedimento e mediante a emissão do recibo que comprove o ato. A renovação é a etapa necessária para a continuidade do tratamento do paciente. Ou seja, a cada três meses, o paciente ou seu representante/responsável deve renovar a continuidade do tratamento, quando se tratar de doença crônica com necessidade de tratamento contínuo. Para a renovação do tratamento, são obrigatórios o LME adequadamente preenchido, prescrição médica e todos os documentos para monitoramento do tratamento estabelecidos nos PCDT publicados pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado. A documentação apresentada deve ser avaliada tecnicamente, para posterior autorização e dispensação da continuidade do tratamento (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2010a).

De acordo com a Portaria SAS/MS nº 1015, de 23 de dezembro de 2002 (BRASIL, 2002c), a qual estabeleceu PCDT para o tratamento das dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares, recomenda-se que a monitorização laboratorial seja solicitada a cada três meses no primeiro ano de tratamento, especialmente no grupo de pacientes de maior risco nos quais o início do tratamento medicamentoso é mais precoce. A partir do segundo ano, recomenda-se revisão laboratorial a cada seis meses. Nos pacientes em tratamento, quando houver aumento das doses de estatinas e/ou fibratos, recomenda-se manter a reavaliação semestral. Os exames a serem solicitados são: perfil lipídico: Colesterol Total (CT), HDL-Colesterol (HDL-C) e triglicerídios (TG). O LDL-Colesterol (LDL-C) pode ser estimado pela fórmula de Friedewald: $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$, enquanto $TG < 400$ mg/dL (FRIEDWALD *et al.*, 1972); transaminases hepáticas (Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST)); creatinafosfoquinase (CK total), especialmente em pacientes com sintomas de dor ou sensibilidade muscular ou articular. Este Protocolo ainda cita que todos os pacientes incluídos no programa de tratamento deverão seguir medidas não

farmacológicas concomitantes, com uma dieta pobre em ácidos graxos saturados (< 7%) e com menos de 200 mg/dia de colesterol (BRASIL, 2002c).

3.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES: FATORES DE RISCO E EPIDEMIOLOGIA

A saúde cardiovascular ideal é definida pela ausência de manifestações clínicas das doenças cardiovasculares (DCV) e pela presença simultânea, em níveis ótimos, dos sete comportamentos ideais para a saúde: massa corporal magra, ausência do tabagismo, atividade física, alimentação saudável, dosagem sérica de CT sem tratamento farmacológico < 200 mg/dL, pressão arterial (PA) inferior a 120/80 mmHg na ausência de tratamento farmacológico e glicose em jejum inferior a 100 mg/dL (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

De acordo com o estudo publicado pela American Heart Association (2011), as DCV foram uma das maiores causas de morte nos Estados Unidos no ano de 2007, sendo responsáveis por 33,6% (813.804) das 2.243.712 mortes neste ano, o que correspondeu a uma em cada três mortes. Dentre as pessoas que morreram, mais de 150.000 possuíam idade inferior a 65 anos, sendo que 33% das mortes foram em indivíduos com idade inferior a 75 anos, abaixo da expectativa média de vida neste país que é de 77,9 anos. Nos Estados Unidos, as principais causas de morte em mulheres com idade \geq 65 anos foram, em primeiro lugar, as doenças do coração, seguidas por câncer, infarto e doença respiratória crônica. Já para os homens na mesma faixa etária, foram as doenças do coração, câncer, doença respiratória crônica e infarto. O mesmo estudo estima que mais de 2.200 norte-americanos morrem a cada dia em decorrência das DCV, sendo em média uma morte a cada 39 segundos (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

Nos países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil, a mortalidade por complicações cardiovasculares apresenta elevações relativamente rápidas e substanciais e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, a tendência de elevação da doença cardiovascular neste país tende a persistir, agravando ainda mais os quadros de morbidade e mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O Ministério da Saúde disponibilizou em maio de 2010 os Cadernos de Informação de Saúde para cada unidade da federação e para cada município. Nos Cadernos estão descritos os indicadores obtidos das diversas bases de dados do

Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011), como por exemplo, demografia, saneamento, assistência hospitalar, equipe profissional de saúde, financiamento de saúde, nascimentos, mortalidade, entre outros, referente ao ano de 2008. As TABELAS 1, 2 e 3 expressam os dados de mortalidade (para todas as idades) de cada região brasileira, dos três estados da região Sul e também dos municípios abrangidos na região extremo oeste do estado de Santa Catarina.

TABELA 1 – FREQUENCIA (%) DE MORTALIDADE SEGUNDO O CID-10 NO BRASIL E NAS REGIÕES BRASILEIRAS, NO ANO DE 2008

Grupo de Causas	Brasil	Sul	Sudeste	Centro-Oeste	Norte	Nordeste
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	4,8	3,9	4,7	5,0	6,5	5,0
Neoplasias (tumores)	16,8	20,5	17,8	15,5	13,6	13,8
Doenças do aparelho circulatório	31,8	31,9	32,5	30,0	25,5	32,4
Doenças do aparelho respiratório	10,6	10,9	11,6	10,5	9,3	8,7
Algumas afecções originadas no período perinatal	2,6	1,7	2,0	2,8	6,0	3,7
Causas externas de morbidade e mortalidade	13,5	12,8	11,6	17,4	19,7	15,4
Demais causas definidas	19,8	18,3	19,9	18,9	19,0	21,1

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011)

Nota: Dados gerados em maio de 2010, referentes ao ano de 2008

TABELA 2 - FREQUENCIA (%) DE MORTALIDADE SEGUNDO O CID-10 NOS ESTADOS DA REGIÃO SUL DO BRASIL, NO ANO DE 2008

Grupo de Causas	Santa Catarina	Paraná	Rio Grande do Sul
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	4,4	3,2	4,4
Neoplasias (tumores)	20,8	18,1	22,4
Doenças do aparelho circulatório	31,0	32,3	31,9
Doenças do aparelho respiratório	10,2	10,8	11,2
Algumas afecções originadas no período perinatal	1,9	1,9	1,5
Causas externas de morbidade e mortalidade	14,1	14,9	10,4
Demais causas definidas	17,7	18,7	18,3

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011)

Nota: Dados gerados em maio de 2010, referentes ao ano de 2008

TABELA 3 - FREQUENCIA (%) DE MORTALIDADE SEGUNDO O CID-10 NOS MUNICÍPIOS DA REGIÃO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA, NO ANO DE 2008

Grupo de Causas Municípios	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	Neoplasias (tumores)	Doenças do aparelho circulatório	Doenças do aparelho respiratório	Algumas afecções originadas no período perinatal	Causas externas de morbidade e mortalidade	Demais causas definidas
Anchieta	2,2	13,3	40	15,6	4,4	11,1	13,3
Bandeirante	-	14,3	21,4	14,3	-	14,3	35,7
Barra Bonita	-	15,4	30,8	23,1	-	7,7	23,1
Belmonte	-	28,6	28,6	-	-	28,6	14,3
Descanso	4,3	23,9	32,6	13	2,2	10,9	13
Dionísio Cerqueira	-	17,8	32,9	16,4	2,7	16,4	13,7
Flor do Sertão	-	20	40	40	-	-	-
Guaraciaba	-	26	40	6	-	10	18
Guarujá do Sul	2,7	10,8	43,2	16,2	5,4	5,4	16,2
Iporã do Oeste	-	21,2	33,3	12,1	3	9,1	21,2
Itapiranga	1,4	26,8	31	9,9	2,8	14,1	14,1
Mondaí	-	16,3	37,2	4,7	4,7	20,9	16,3
Palma Sola	-	23	27,9	11,5	-	18	19,7
Paraíso	5,3	21,1	42,1	5,3	-	5,3	21,1
Princesa	-	83,3	16,7	-	-	-	-
Riqueza	3,7	25,9	7,4	14,8	3,7	22,2	22,2
Romelândia	5,9	32,4	17,6	8,8	-	8,8	26,5
Santa Helena	-	11,1	33,3	11,1	-	11,1	33,3
São João do Oeste	6,3	25	37,5	6,3	6,3	6,3	12,5
São José do Cedro	3	15,2	36,4	7,6	3	12,1	22,7
São Miguel do Oeste	1,8	31,1	24	10,8	1,2	13,8	17,4
Tunápolis	-	24	32	4	4	8	28

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011)

Nota: Dados gerados em maio de 2010, referentes ao ano de 2008

Em 2009, no Brasil, as doenças do aparelho circulatório foram as principais causas de internações em indivíduos com idade superior a 50 anos. Neste mesmo ano ocorreram 319.090 óbitos por doenças do aparelho circulatório, sendo 76.158 deles por infarto agudo do miocárdio e 44.905 por Acidente Vascular Cerebral (AVC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

As três principais manifestações das DCV são a Doença Arterial Coronariana (DAC), incluindo o Infarto do Miocárdio (IM); o AVC e as Doenças Arteriais Periféricas (obstrução das artérias que transportam sangue para as pernas ou, menos comumente, para os braços) (WARD *et al.*, 2007).

No ano de 2007, nos Estados Unidos, a DAC foi a causa de uma a cada seis mortes registradas, chegando a um total de 406.351 mortes. O IM foi a causa de aproximadamente uma a cada 18 mortes, sendo que, em média, a cada 40 segundos um indivíduo é acometido por infarto. Neste mesmo ano, um em cada nove certificados de óbitos mencionaram falência cardíaca (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

Vários fatores de risco para DCV têm sido identificados. Alguns deles como o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a dislipidemia e a *Diabetes mellitus* (DM) podem ser modificados, tratados ou controlados. Outros, no entanto, como o gênero, a idade e o histórico familiar não são modificáveis (WARD *et al.*, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

3.2.1 Tabagismo

O tabagismo é um dos fatores de risco para a DCV. No ano de 2009, nos Estados Unidos, 23,1% dos homens adultos e 18,1% das mulheres adultas eram tabagistas. O tabagismo aumenta a probabilidade de um indivíduo desenvolver DCV entre duas a quatro vezes quando comparado a um indivíduo não tabagista. Além disso, o tabagismo aumenta o risco de aneurisma abdominal aórtico, dobra o risco de IM e aumenta em 10 vezes a probabilidade de desenvolvimento de doença vascular periférica (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). No Brasil, um estudo transversal da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, no ano de 1999, revelou que as taxas de prevalência de tabagismo foram de 17%, após avaliação de aproximadamente 20.000 indivíduos em 19 cidades (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Outro estudo realizado nos anos de 2002 e 2003 em 16 capitais brasileiras mostrou a prevalência do tabagismo nas maiores capitais brasileiras de regiões mais industrializadas, para ambos os sexos. A maior prevalência de uso regular de cigarros foi encontrada em Porto Alegre (25,2%), seguida de Curitiba (21,5%), Belo Horizonte (20,4%) e São Paulo (19,9%). Os dados também demonstraram que o tabagismo teve maior prevalência entre os homens em todas as cidades pesquisadas (BRASIL, 2004b).

3.2.2 Sedentarismo

No ano de 2009, 33% dos indivíduos adultos nos Estados Unidos eram sedentários. As evidências demonstraram que aproximadamente 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada podem reduzir o risco de DCV e também o risco de Síndrome Metabólica (redução da gordura abdominal e da PA, aumento do HDL-C, redução do TG e da glicose em jejum). Dados apontam que, no período de 1980 a 2000, o aumento de 2,3% na atividade física preveniu aproximadamente 5% de mortes devido DCV nos Estados Unidos. Além disso, a atividade física melhora os marcadores inflamatórios em pessoas com DCV estável, reduzindo as concentrações de Proteína C Reativa (PCR) e de moléculas de adesão vascular (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). Estudos sobre padrões de atividade física da população brasileira são relativamente recentes e, portanto, são escassos. Dados apontam que em 2008, apenas 10,2% das pessoas com 14 anos ou mais de idade praticavam exercício físico ou esporte regularmente. Por outro lado, entre 1970 e 2008, a fração das pessoas economicamente ativas envolvida em atividades agrícolas, associadas ao maior gasto energético, foi reduzida de 44,0% para 17,4% enquanto a fração empregada em atividades do setor de serviços, associadas a menor gasto energético, aumentou de 38,0% para 59,1% (IBGE, 2010).

3.2.3 Sobrepeso e obesidade

O sobrepeso e a obesidade também são fatores que auxiliam na visualização do panorama da saúde cardiovascular. O sobrepeso ou a obesidade prevalecem em 68% da população adulta dos Estados Unidos (72% nos homens e 64% nas mulheres). O sobrepeso é responsável por aumentar o risco para DCV em 21% nos homens e em 20% nas mulheres. A obesidade aumenta o risco em 46% e 64%, respectivamente. No Brasil, em 1993, o Ministério da Saúde avaliou que aproximadamente 32% da população apresentava sobrepeso, sendo 38% mulheres e 27% homens. Nesta data, a obesidade foi encontrada em 8% da população brasileira (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Os resultados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) nos anos de 2008-2009 indicaram desnutrição nos primeiros anos de vida e o excesso de peso e a obesidade, em

todas as demais idades. Em adultos, o excesso de peso vem aumentando continuamente desde meados da década de 1970 e, no momento, é encontrado em cerca de metade dos brasileiros. Nos últimos seis anos (comparando resultados da POF 2008-2009 com os da POF 2002-2003), a frequência de pessoas com excesso de peso aumentou em mais de um ponto percentual ao ano, o que indica que, em cerca de dez anos, o excesso de peso poderia alcançar dois terços da população adulta do Brasil, magnitude idêntica à encontrada na população dos Estados Unidos. Na POF, o excesso de peso foi diagnosticado em cerca de metade dos homens e das mulheres. O diagnóstico de obesidade foi feito em 12,5% dos homens e em 16,9% das mulheres, correspondendo a cerca de um quarto do total de casos de excesso de peso no sexo masculino e a um terço no sexo feminino. Tanto o excesso de peso como a obesidade aumentaram de frequência com a idade até a faixa etária de 45 a 54 anos, em homens, e até a faixa etária de 55 a 64 anos, em mulheres, declinando nas idades subsequentes (IBGE, 2010).

3.2.4 Hipertensão Arterial Sistêmica

A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas a elevação da PA (54% por AVC e 47% por doença isquêmica do coração), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). A HAS está presente em 28,7% da população adulta dos Estados Unidos, acometendo um em cada três indivíduos e prevalecendo no gênero masculino até os 45 anos de idade. Entre os 45 anos e 64 anos, o índice de incidência de hipertensão se assemelha entre os gêneros. Após os 65 anos de idade a incidência passa a prevalecer entre as mulheres. Está presente em aproximadamente 69% dos indivíduos que foram acometidos por ataque cardíaco, 77% dos indivíduos que tiveram infarto e em 74% daqueles que tiveram DAC (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). No Brasil, considerando-se valores de PA \geq 140/90 mmHg, há prevalência de HAS em 32,5% da população. Na faixa etária 60-69 anos há prevalência em mais de 50% e de 75% acima dos 70 anos. Entre os gêneros, a prevalência foi de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres. A doença renal terminal, outra condição frequente na HAS, ocasionou a inclusão de 94.282

indivíduos em programa de diálise no SUS, registrando-se 9.486 óbitos em 2007 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

3.2.5 *Diabetes mellitus* tipo 2

O DM 2 é uma doença crônica e é considerada um dos principais fatores de risco para DCV. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2009), a DM 2 é uma epidemia que está em curso, tendo atingido, no ano de 2002, 173 milhões de adultos no mundo e com estimativa de chegar a 300 milhões em 2030. De acordo com o estudo publicado pela American Heart Association (2011), nos Estados Unidos, a presença de DM 2 aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de DCV e de morte por esta doença, além de reduzir a expectativa de vida em 7,8 anos para os homens e em 8,4 anos para as mulheres. Nos Estados Unidos estima-se que 18.300.000 adultos já foram diagnosticados para esta doença e que 81.500.000 adultos possuam pré-diabetes. Frequentemente a DM 2 não é mencionada nas declarações de óbito pelo fato de serem suas complicações, especialmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas de morte (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009). Nos Estados Unidos, no mínimo, 65% das pessoas portadoras morrem por algum tipo de acometimento cardíaco ou por infarto (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). No Brasil, no final da década de 80, a prevalência na população adulta era de 7,6%. Dados brasileiros de 2006 mostraram que as taxas de mortalidade por DM 2 (por 100 mil habitantes) aumentaram com o progredir da idade, chegando a 223,3 para faixa de 60 anos ou mais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

3.2.6 Dislipidemias

Outro fator de risco diretamente relacionados à elevada incidência de eventos cardiovasculares são as dislipidemias. Segundo estimativa descrita pela American Heart Association (2011), nos Estados Unidos, há 33.500.000 de adultos que possuem dosagem sérica de CT \geq 240 mg/dL (prevalência de 16,2%) e aproximadamente 8% dos adultos que possuem hipercolesterolemia não diagnosticada. Por ser um fator de risco modificável, as dislipidemias são alvos potenciais da terapêutica farmacológica. Foi estimado que uma redução de 10% na

dosagem sérica de CT pode resultar em 30% de redução da incidência de DCV. Nos Estados Unidos, menos da metade das pessoas com DCV sintomática estão recebendo tratamento hipolipemiante e apenas um terço dos pacientes tratados estão atingindo as metas de LDL-C. Dados dos anos de 2005-2006 indicaram que entre aquelas pessoas com níveis de LDL-C elevado, 35,5% não haviam feito exames previamente, 24,9% realizaram exames, mas não comentaram com profissionais sobre a elevação na dosagem de colesterol e 39,6% estão sendo tratados inadequadamente. No ano de 2008, os níveis séricos de LDL-C para adultos americanos foi 115,2 mg/dL. Para o HDL-C e TG, concentrações séricas abaixo de 40 mg/dL e acima de 150 mg/dL, respectivamente, para adultos, são consideradas fator de risco para doenças do coração e infarto. Em média, nos Estados Unidos, os adultos apresentam níveis séricos de HDL-C de 53,3 mg/dL. Quanto às concentrações de TG, a média obtida para o gênero masculino foi 149,9 mg/dL e para o gênero feminino 125,5 mg/dL. Entre os anos de 1999-2004, aproximadamente 33% dos adultos apresentaram concentrações séricas de TG \geq 150 mg/dL e menos de 3% destes estavam recebendo tratamento farmacológico (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), um estudo conduzido no ano de 1998, em nove capitais, envolvendo 8.045 indivíduos, mostrou que 38% dos homens e 42% das mulheres possuíam CT > 200 mg/dL, sendo mais elevado no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas.

Em setembro de 2008, o Ministério da Saúde anunciou o lançamento do maior estudo já desenvolvido na área de epidemiologia na América Latina, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA). É uma pesquisa pioneira sobre doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, e seus fatores de risco na população brasileira. As informações obtidas com a pesquisa, que representa um marco na investigação de doenças não-transmissíveis no Brasil, serão essenciais para orientar a prática médica e o desenvolvimento de programas preventivos para o Sistema Único de Saúde. A previsão é que os dados preliminares sejam divulgados em cinco anos (BRASIL, 2009c).

3.3 ASPECTOS GERAIS DAS DISLIPIDEMIAS

3.3.1 Lipídios e lipoproteínas

Os lipídios biológicos constituem um grupo de compostos quimicamente diferentes entre si e que apresentam a insolubilidade em água como sua característica definidora (NELSON e COX, 2004). Com base na sua estrutura química, os lipídios são subdivididos em cinco grupos (RIFAI e WARNICK, 2006), os quais podem ser visualizados no QUADRO 3.

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS LIPÍDIOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA

DERIVADOS DE ESTERÓIDES
Colesterol e ésteres de colesterila
Hormônios esteróides
Ácidos Biliares
Vitamina D
ÁCIDOS GRAXOS
Cadeia curta (2 a 4 átomos de carbono)
Cadeia média (6 a 10 átomos de carbono)
Cadeia longa (12 a 26 átomos de carbono)
Prostaglandinas
ÉSTERES DE GLICEROL
Monoglicerídeos, Diglicerídeos, Triglicerídeos
Fosfoglicerídeos
DERIVADOS DA ESFINGOSINA
Esfingomielinas
Glicoesfingolipídeos
TERPENOS (DERIVADOS DO ISOPRENO)
Vitamina A
Vitamina E
Vitamina K

FONTE: RIFAI e WARNICK (2006)

Os lipídios mais importantes do ponto de vista fisiológico e clínico são os fosfolipídios, o colesterol, os ácidos graxos e os TG (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Os fosfolipídios formam a estrutura básica das membranas celulares devido a sua característica anfipática. Essa característica é determinada pela presença de ácidos graxos esterificados nos carbonos 1 e 2 do glicerol e pela molécula de ácido fosfórico ligada através de uma ligação fosfodiéster no carbono 3 (NELSON e COX, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O colesterol é um álcool sólido de alto peso molecular, possui o esqueleto tetracíclico do ciclopentanoperidrofenantreno e participa de várias vias metabólicas como a síntese da Vitamina D, a síntese dos hormônios esteróides (progesterona,

estrogênio, testosterona, glicocorticóides e mineralocorticóides) e o metabolismo dos ácidos biliares. Além disso, é um constituinte das membranas celulares sendo responsável por modular a fluidez e a permeabilidade destas (ZHAO e DAHLMAN-WRIGHT, 2010). Embora uma parte do colesterol do organismo seja adquirida na dieta, a maior parte é sintetizada pelo fígado, a partir da molécula de acetato (NELSON e COX, 2004; RIFAI e WARNICK, 2006). A homeostase do colesterol depende do seu transporte entre os tecidos periféricos e o fígado. O fígado regula a síntese *de novo* do colesterol, a excreção através da bile, a secreção no sangue através de VLDL, a modulação dos receptores celulares, a formação dos ésteres de colesterol e o armazenamento de colesterol. O intestino regula a absorção do colesterol e a excreção pelas fezes. A síntese e secreção dos ácidos biliares são as principais rotas de eliminação do colesterol do organismo (ZHAO e DAHLMAN-WRIGHT, 2010).

Os ácidos graxos são as moléculas de lipídios mais simples e são representados pela fórmula química RCOOH, em que R representa uma cadeia alquílica. Eles são classificados de acordo com o número de átomos de carbono na cadeia, sendo que aqueles que possuem uma cadeia carbônica longa desempenham importantes funções na nutrição e metabolismo humanos. Os ácidos graxos também são classificados de acordo com o grau de saturação. São chamados saturados quando não há presença de dupla ligação na cadeia carbônica; monoinsaturados quando há presença de uma dupla ligação ou poliinsaturados quando há presença de mais de uma dupla ligação na cadeia carbônica. Dependendo do plano da ligação dupla, são produzidos os isômeros *cis* ou *trans*. Nos mamíferos, os ácidos graxos de ocorrência natural são isômeros *cis*. Os seres humanos podem sintetizar muitos ácidos graxos, no entanto, alguns somente são encontrados nas plantas. Um exemplo é o ácido linoléico (ácido graxo contendo 18 átomos de carbono). Este é considerado um ácido graxo essencial, pois é convertido em ácido araquidônico, que desempenha um importante papel na síntese de prostaglandinas e na mielinização do sistema nervoso central (NELSON e COX, 2004; RIFAI e WARNICK, 2006).

Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol. Constituem 95% do armazenamento lipídico em tecidos nos seres humanos e são a forma predominante de ésteres de glicerol encontradas no

plasma (NELSON e COX, 2004; RIFAI e WARNICK, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As lipoproteínas plasmáticas transportam essencialmente todo o colesterol e os lipídios obtidos por via exógena ou endógena até os tecidos. São compostas por uma fração lipídica (TG, fosfolipídios, colesterol livre e esterificado) e por uma fração protéica (apolipoproteínas - apos). As lipoproteínas diferem quanto à composição química, quanto às características físico-químicas, ao tamanho, a flutuação e a mobilidade eletroforética. Foram classificadas com base na diferença de densidade determinada por ultracentrifugação em: quilomícrom (Qm); lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL); lipoproteína de densidade intermediária (IDL); lipoproteína de baixa densidade (LDL); lipoproteína de alta densidade (HDL); lipoproteína (a) [Lp(a)] (RIFAI e WARNICK, 2006; BACHORIK *et al.*, 2008). Cada classe de lipoproteína possui as apolipoproteínas em diferentes proporções, as quais, conjuntamente, desempenham três funções fisiológicas importantes: a) ativação de enzimas das vias metabólicas das lipoproteínas; b) manutenção da integridade estrutural das lipoproteínas; c) reconhecimento por receptores de superfície (RIFAI e WARNICK, 2006). O QUADRO 4 descreve as principais apolipoproteínas humanas.

QUADRO 4 - CLASSIFICAÇÃO E PROPRIEDADES DAS PRINCIPAIS APOLIPROTEÍNAS HUMANAS

Apolipoproteína	Função	Localização cromossômica	Lipoproteína carreadora
A-I	Cofator da LCAT	11	Qm e HDL
A-II	Desconhecida	1	HDL
A-IV	Ativa LCAT	11	Qm e HDL
B-100	Transporte e depuração dos lipídios	2	VLDL, IDL, LDL
B-48	Secreção de lipídios do intestino	2	Qm
C-I	Ativa LCAT	19	Qm, VLDL, HDL
C-II	Cofator da LLP	19	Qm, VLDL, HDL
C-III	Inibição da apoC-II e ativação da LLP	11	Qm, VLDL, HDL
E	Captação de Quilomícrom remanescente e IDL	19	Qm, VLDL, HDL
(a)	Desconhecida	6	Lp(a)

FONTE: RIFAI e WARNICK (2006)

Os Qm são partículas grandes, pouco densas e ricas em TG. São sintetizados pelas células epiteliais do intestino e são responsáveis pelo transporte dos lipídios absorvidos no intestino, os quais são originários da dieta e da circulação

entero-hepática. As apolipoproteínas nos Qm são a apoB-48, a apoA-I e a apoA-IV, que estão presentes nas partículas recém secretadas e a apoC-I, apoC-II, apoC-III e apo-E, que são adquiridas de outras lipoproteínas na circulação (RIFAI e WARNICK, 2006; BACHORIK *et al.*, 2008). Nos indivíduos normolipêmicos, os Qm estão presentes no plasma durante 3 a 6 horas após uma refeição contendo gordura. Após 10 a 12 horas não são mais encontrados Qm no plasma (MAHLEY e BERSOT, 2006).

As partículas de VLDL são menores que os Qm e são ricas em TG de natureza endógena, principalmente de origem hepática, os quais constituem aproximadamente metade da massa destas partículas. O colesterol e os fosfolípidios perfazem aproximadamente 40% da partícula e o conteúdo protéico é composto de apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III e apo-E (BACHORIK *et al.*, 2008).

As partículas de IDL possuem um conteúdo menor de TG e são resultantes da hidrólise da VLDL pela lipoproteína lípase (LLP). Possui vida curta e suas principais apolipoproteínas são as apo-B e apo-E (RIFAI e WARNICK, 2006; BACHORIK *et al.*, 2008).

As LDLs são constituídas por ésteres de colesterol e aproximadamente 25% de sua massa é constituída pela apoB-100 e por traços de apoC-I, apoC-II, apoC-III. Seu catabolismo ocorre no fígado e nos tecidos periféricos. Foram identificadas subfrações de LDL que diferem no tamanho e na composição química, sendo que as LDL pequenas e densas estão associadas com a doença arterial coronariana (RIFAI e WARNICK, 2006). Estudos indicam que pacientes com DCV possuem maior concentração da subfração pequena e densa (AI *et al.*, 2010).

A HDL é a menor e a mais densa das lipoproteínas. Sua estrutura consiste em um núcleo lipídico hidrofóbico, contendo principalmente ésteres de colesterol, TG e colesterol não esterificado e um revestimento de fosfolípidios, colesterol não esterificado e apolipoproteínas. As principais apolipoproteínas da HDL são apoA-I e apoA-II, podendo também estar presentes a apoA-IV, apoA-V, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD e apoE (SEGREST *et al.*, 2000; BARTER *et al.*, 2003; BACHORIK *et al.*, 2008). Quando isolada por ultracentrifugação podem ser observadas duas frações predominantes de HDL: uma subfração principal, chamada HDL₂, encontrada na faixa de densidade entre 1,063 e 1,125 g/mL, e outra, chamada HDL₃, obtida entre 1,125 e 1,21 g/mL. Uma terceira fração obtida em menor quantidade, conhecida como lipoproteína de densidade muito alta (VHDL), pode também ser

isolada na faixa de densidade entre 1,21 e 1,25 g/ml (BARTER *et al.*, 2003; LIMA e COUTO, 2006). A lipoproteína HDL é responsável pelo transporte reverso do colesterol. Além dessa função, os diferentes constituintes da HDL sugerem que, *in-vitro*, esta partícula pode proteger contra a aterogênese por meio de possíveis atividades anti-inflamatórias, anti-agregante plaquetária, antioxidante, anticoagulante e pró-fibrinolítica (NOFER *et al.*, 2002).

A Lp(a) resulta da ligação covalente por ponte dissulfeto da proteína (a) à apoB-100. Sua estrutura tem grande homologia com o plasminogênio e sua função fisiológica não é conhecida, mas tem sido associada à formação e progressão da placa aterosclerótica (RIFAI e WARNICK, 2006; MAHLEY e BERSOT, 2006).

3.3.2 Metabolismo lipídico

Os lipídios ingeridos na dieta interagem com a bile no duodeno onde são emulsificados, formando micelas de sais biliares e TG. Por ação das lipases, os TG são convertidos em monoglicerídeos, diglicerídeos, ácidos graxos livres e glicerol. Os enterócitos absorvem os lipídios da dieta na forma de colesterol livre, ácidos graxos e monoglicerídeos. Após re-esterificação, os ésteres de colesterol e TG formam o Qm, em cuja superfície encontram-se a apoB-48 e outras apoA sintetizadas pelas células intestinais. O Qm chega ao sistema vascular pelo ducto torácico e ao interagir com as lipoproteínas HDL capta colesterol e as apoC-II, apoC-III e apoE. A apoC-II no Qm age como cofator da LLP, que irá hidrolisar os TG do Qm. Com a hidrólise, alguns componentes do Qm são transferidos para HDL e dão origem às partículas precursoras de HDL e o Qm passa a ser Quilomícrom remanescente (Qr). Com auxílio da apoE, o Qr é captado pelas células hepáticas, em cujo interior é fragmentado e seu conteúdo lipídico é aproveitado para reorganizar outra lipoproteína (NELSON e COX, 2004; RIFAI e WARNICK, 2006).

O tecido hepático sintetiza TG a partir de carboidratos e ácido graxos. Quando o colesterol obtido da dieta via Qr é insuficiente, os hepatócitos sintetizam o colesterol pelo aumento da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), o qual é introduzido na circulação pela lipoproteína VLDL. Também quando a dieta oferece excesso de ácidos graxos, esses são convertidos em TG nos hepatócitos, sendo transportados pelo sangue como VLDL até o tecido adiposo, onde são armazenados como gotículas lipídicas nos

adipócitos. Desse modo as partículas de VLDL, sintetizadas e secretadas pelo tecido hepático, são ricas em TG endógeno, colesterol derivado do Qr e também da síntese endógena, fosfolípidios e apolipoproteínas B-100, C-II, C-III e apoE. A presença da apoC-II na superfície da VLDL ativa a LLP das células endoteliais que irão hidrolisar os TG das VLDL. Os ácidos graxos são liberados para os tecidos e metabolizados. Durante esse processo as apoC retornam às partículas de HDL e as VLDL são convertidas em VLDL remanescentes ou IDL, contendo ésteres de colesterol e apoE. Muitas partículas de IDL são removidas pelo fígado através da ligação da apoE em receptores específicos. As outras partículas que permanecem na circulação sofrem hidrólise pela ação da enzima Lipase Triglicéride Hepática (LHTG) para formar a LDL (NELSON e COX, 2004; RIFAI e WARNICK, 2006).

As lipoproteínas LDL são as grandes responsáveis pelo transporte de colesterol no plasma, tendo a função principal de transportar o colesterol para os tecidos periféricos. O tempo de meia-vida dessas lipoproteínas no plasma é em média 2,5 dias. São removidas do plasma quando a apoB-100 (principal apolipoproteína constituinte de LDL) liga-se aos receptores de LDL localizados nas membranas das células hepáticas. Uma vez ligadas aos receptores, as LDL são endocitadas e conduzidas aos lisossomos para degradação, liberando os receptores que irão recircular para a superfície celular para se ligarem a outras partículas de LDL. O colesterol liberado da LDL irá regular o conteúdo de colesterol intracelular. A presença de alta concentração de colesterol livre intracelular irá diminuir a síntese endógena de colesterol, por meio da supressão da transcrição do gene da enzima HMG-CoA redutase, o que diminui a concentração dessa enzima e consequentemente a sua atividade; aumentar a atividade da enzima acilcolesterol-aciltransferase (ACAT) para a esterificação do colesterol e inibir a síntese de novos receptores de LDL nas membranas das células hepáticas através da supressão da transcrição do gene do receptor (GOLDSTEIN e BROWN, 2001; RIFAI e WARNICK, 2006; GOLDSTEIN e BROWN, 2009). Os níveis de colesterol hepático também estão relacionados com a absorção do colesterol da dieta pelas células intestinais e a excreção do colesterol hepático pela bile. O circuito de absorção e excreção do colesterol é controlado pela ação do complexo "ATP Binding Cassete" ABCG5 e ABCG8. No intestino ABCG5 e ABCG8 excretam o colesterol absorvido pelas células intestinais para o lúmen do intestino, diminuindo a quantidade de colesterol absorvida. Nos hepatócitos, ABCG5 e ABCG8 transportam o colesterol até o canal

biliar, promovendo a secreção de colesterol hepático na bile (GOLDSTEIN e BROWN, 2001; ZHAO e DAHLMAN-WRIGHT, 2010). Zhao e Dahlman-Wright (2010) descreveram a presença de receptores nucleares no fígado (LXRs) chamando-os de sensores de colesterol. Estes receptores são ativados pela presença de derivados oxidados do colesterol (oxiesteróis, que incluem: 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol, 24(S),25-epoxicolesterol, 20(S)-hidroxicolesterol e 27-hidroxicolesterol). Quando ocorre acúmulo de oxiesteróis na célula, os quais são resultado do aumento da concentração de colesterol, o receptor LXR induz a transcrição de genes que protegem a célula da sobrecarga de colesterol. A ativação de LXR regula a síntese, metabolismo e excreção dos ácidos biliares, o transporte reverso do colesterol e a absorção e excreção do colesterol no intestino.

Desordens genéticas podem causar aumento de LDL no plasma. A primeira foi descoberta no ano de 1973 e referiu-se a deficiência nos receptores de LDL. A segunda referiu-se a mutação no gene da apoB-100, causada pela substituição da Arg3500 por glutamina (Arg3500Gln), o que reduz a possibilidade de ligação ao receptor (GOLDSTEIN e BROWN, 2001; SOUTAR e NAOUMOVA, 2007). Outra desordem relatada está relacionada com a falha na internalização do receptor de LDL (GOLDSTEIN e BROWN, 2001; SOUTAR e NAOUMOVA, 2007). O metabolismo de LDL também é regulado pela *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9). Uma pró-proteína convertase tem por função secretar enzimas proteolíticas que clivam a proteína precursora deixando-a ativa. O PCSK9 é um gene regulado por esterol, o que mostra a sua correlação ao metabolismo do colesterol (HORTON *et al.*, 2006). Este gene codifica uma enzima que está envolvida na degradação do receptor de LDL no lisossomo da célula, evitando que esse receptor retorne à superfície da célula. Quando ocorre uma mutação no PCSK9 que causa aumento na atividade deste gene, há um aumento na degradação dos receptores de LDL, reduzindo o número de receptores na superfície da célula e mantendo a LDL no plasma. Uma mutação que gera redução da função ou inativação do PCSK9 acarreta uma menor degradação dos receptores de LDL, maior presença dos receptores na superfície das células e menor concentração de LDL-C no plasma, descrito em pacientes saudáveis no Reino Unido (SCARTEZINI *et al.*, 2007).

A remoção do colesterol dos tecidos periféricos é feita pela lipoproteína HDL, através do transporte reverso do colesterol, o qual é responsável pela homeostase

do colesterol no organismo. O catabolismo eficaz do colesterol pelo fígado ocorre quando 9 mg de colesterol por kg de massa corporal é removido diariamente (NOFER *et al.*, 2002). A lipoproteína HDL é secretada pelo fígado e pelo intestino na forma de partícula discóide, sendo que uma parte desta provém do catabolismo das lipoproteínas ricas em TG (Qm e VLDL) na circulação. Na sua forma nascente discóide, a HDL absorve colesterol das células periféricas e o converte a éster de colesterol através da enzima lecitina-colesterol-acil transferase (LCAT), formando uma partícula esférica madura, HDL₃. A HDL₃ ao absorver fosfolipídios e colesterol é convertida em HDL₂, que se caracteriza em ser uma partícula maior e com conteúdo de colesterol superior que as antecessoras (LIMA E COUTO, 2006; RIFAI e WARNICK, 2006; NATARAJAN *et al.*, 2010)

O transporte reverso do colesterol é a via pela qual o colesterol nos tecidos periféricos é transferido através do plasma até o fígado. O retorno ao fígado ocorre diretamente ou pela transferência de ésteres de colesterol para as lipoproteína que contém apoB (VLDL, IDI, LDL), sob a ação da proteína transportadora de colesterol esterificado (*cholesterol ester transfer protein - CEPT*), que em troca transfere TG para a HDL (LIMA E COUTO, 2006; RIFAI e WARNICK, 2006; WEISSGLAS-VOLKOV e PAJUKANTA, 2010). O efeito desta transferência é o aumento das lipoproteínas que contém apoB e redução da HDL. A HDL rica em TG é um excelente substrato para a lipase hepática (WEISSGLAS-VOLKOV e PAJUKANTA, 2010). O efluxo de colesterol diretamente para o fígado envolve receptores ligantes de HDL, sendo o principal deles o SR-B1 (*scavenger receptor classe B - tipo 1*) (TRIGATTI *et al.*, 2003; NATARAJAN *et al.*, 2010). Nesse processo o colesterol é removido pelos receptores SR-B1, os TG e fosfolipídios são removidos por hidrólises catalisadas por lipases, entre as quais lipase hepática, lipase endotelial e fosfolipase A2. A apoA-I da HDL é metabolizada independentemente, após sua dissociação da partícula durante o processo metabólico e a lipoproteína HDL retorna ao plasma onde reinicia a retirada de colesterol (LIMA E COUTO, 2006). Outra via de efluxo de colesterol é determinada pelos transportadores ABCA-1 (*ATP - binding cassette A1*). A proteína ABCA-1 pertence a uma família de transportadores de membrana que se ligam ao ATP e utilizam a energia liberada por sua hidrólise para o transporte de diversos substratos. Um dos resultados do remodelamento das HDL por fatores como CEPT e lipase hepática é a formação de apoA-1 pobre em lipídios que pode ser reincorporada na formação de novas partículas de HDL. Uma vez formada, a

apoA-I pobre em lipídios captará o colesterol celular através do ABCA-1, dando início à formação de uma nova partícula de HDL, que passa a ser um excelente substrato para LCAT. Assim, a geração de apoA-I pobre em lipídios é um fator determinante da taxa de efluxo do colesterol celular (LIMA E COUTO, 2006; WEISSGLAS-VOLKOV e PAJUKANTA, 2010). O colesterol ao chegar ao fígado, pode ser reaproveitado, interagindo com outras vias metabólicas, produzir ácidos biliares, ser secretado inalterado na bile ou ser reabsorvido pelo ciclo entero-hepático (RIFAI e WARNICK, 2006; RANG *et al.*, 2007).

3.3.3 Aterosclerose

As DCV estão intrinsecamente relacionadas com a aterosclerose, que é caracterizada por ser uma doença multifatorial, desencadeada pelo depósito de lipídios e outras substâncias na íntima das artérias de grande e médio calibre, causando o seu estreitamento e a perda de elasticidade (CARDO PRATS *et al.*, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; LIBBY *et al.*, 2009).

A aterosclerose evolui no decorrer de muitas décadas e o aparecimento dos sintomas assinala a presença de doença avançada ou desenvolvimento de trombose (MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2005; RANG *et al.*, 2007).

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido à presença dos fatores de risco (descritos no item 3.2 deste trabalho). Como consequência da disfunção endotelial ocorre a expressão de moléculas de adesão que promovem a fixação de monócitos e o aumento da permeabilidade da íntima das artérias às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Ocorre secreção de fatores de crescimento e citocinas que estão associadas com a migração e proliferação celular e com a coagulação (ROSS, 1993). As células endoteliais e os monócitos fixados produzem radicais livres que oxidam as lipoproteínas LDL. As LDL oxidadas são captadas pelos macrófagos através de receptores *scavenger* (depuradores). Tais macrófagos passam a ser conhecidos como células espumosas, em função do seu aspecto histológico decorrente do acúmulo de lipídios no citoplasma, e formam as lesões iniciais da aterosclerose. Células espumosas e gotículas de gordura extracelulares formam o núcleo do ateroma, o qual é revestido por células musculares lisas e uma matriz rica em colágeno. Infiltrados de células T, macrófagos

e mastócitos são abundantes na lesão onde está se formando a placa de ateroma (HANSON, 2005; LIBBY *et al.*, 2009). As células espumosas exercem efeitos citotóxicos sobre as células endoteliais, aumentando a ativação de plaquetas, estimulando a migração e a proliferação de células musculares lisas e antagonizando os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico. A placa aterosclerótica plenamente desenvolvida é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. Podem ser de natureza estável ou instável. As estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado com espessa capa fibrosa, poucas células inflamatórias e pequeno núcleo. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente (excedendo 40% do volume da placa) e capa fibrosa tênue. (HANSON, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; SPOSITO *et al.*, 2011).

Quando ocorre a ruptura da placa, substâncias trombogênicas de seu interior são expostas ao sangue circulante e a luz da artéria pode ficar obstruída pela combinação de agregados plaquetários, fibrina e hemácias, frequentemente tendo como resultado eventos isquêmicos agudos tais como IM e AVC (SPOSITO *et al.*, 2011). A presença da inflamação é determinante na progressão da desestabilização e vulnerabilidade da placa aterosclerótica. Estudos mostraram que o aumento na infiltração de macrófagos é proporcional ao risco de ruptura e de tromboembolismo, sendo um fator determinante na estabilidade da placa aterosclerótica (LI *et al.*, 2011).

3.3.4 Dislipidemia: conceito e classificação

O termo dislipidemia indica tanto uma elevada concentração de lipídios no sangue (hiperlipidemia) quanto uma concentração plasmática baixa de colesterol na lipoproteína de alta densidade, sendo estas as principais causas de risco aterogênico em um indivíduo. Há várias categorias deste transtorno dependendo do tipo de lipídio que está alterado (MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007).

O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do CT, HDL-C, LDL-C e TG, após jejum de 12 a 14 horas. A fórmula de Friedewald ($LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$) foi considerada como padrão na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose para obtenção do valor de LDL-C, já que

é adequada para a maioria dos pacientes (exceto para pacientes com hipertrigliceridemia (TG > 400 mg/dL), hepatopatia colestática crônica, DM ou síndrome nefrótica) e tem custo muito menor (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A determinação do perfil lipídico deve ser feita em indivíduos com dieta habitual, estado metabólico e peso estáveis nas duas últimas semanas, sem ingestão de álcool nas 72 horas que antecedem a coleta de sangue e ausência atividade física vigorosa nas 24 horas que antecedem o exame (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O correto diagnóstico da doença deve ser realizado mediante a elaboração de uma história clínica, avaliando-se as circunstâncias que possam influenciar sobre a concentração plasmática dos lipídios, como dieta, ingestão de álcool, utilização de fármacos, enfermidades intercorrentes, entre outras (TUNEU *et al.*, 2003). Pacientes com alterações no perfil lipídico devem ter seus exames confirmados pela repetição de nova amostra. A nova dosagem deverá ser realizada com o intervalo mínimo de uma semana e máximo de dois meses após a coleta da primeira amostra. Esse procedimento visa reduzir a variabilidade entre os ensaios e aumentar a precisão diagnóstica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As dislipidemias são assintomáticas, sendo assim, a exploração clínica não é um fator determinante no diagnóstico, exceto quando os níveis de lipídios são tão elevados que acabam se acumulando em diferentes partes do corpo. Isto ocorre com maior frequência nas dislipidemias de origem genética e os sinais mais comuns são: os xantomas planos que se caracterizam por acúmulos de gordura nas pregas interdigitais; os xantomas tendinosos no tendão de Aquiles; os xantomas eruptivos na pele dos glúteos e terço superior das extremidades. Também podem ocorrer xantelasmas que se caracterizam pelo acúmulo de gordura ao redor dos olhos e o aparecimento de um arco corneal (TUNEU *et al.*, 2003; CARRANZA-BENCANO *et al.*, 1999; REKHA e RAI, 2010).

A estimativa do risco de doença aterosclerótica é avaliada baseando-se na somatória do risco causado por cada um dos fatores de risco e do sinergismo entre alguns desses fatores. Diante da complexidade destas interações, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007) indica que essa avaliação seja realizada por meio do Escore de Risco de Framingham (ERF), o qual avalia a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária

no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Os valores de referência dos lipídios, para indivíduos com mais de vinte anos de idade, segundo a III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2001), referendados do ATP III (National Cholesterol Education Program, 2004), estão descritos na TABELA 4.

TABELA 4 - VALORES DE REFERÊNCIA DOS LIPÍDIOS PARA INDIVÍDUOS COM MAIS DE VINTE ANOS DE IDADE

Lipídios	Valores (mg/dL)	Categoria
Colesterol total	< 200	Ótimo
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL – colesterol	<100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL – colesterol	< 40	Baixo
	>60	Alto
Triglicérides	< 150	Ótimo
	150 – 200	Limítrofe
	201 – 499	Alto
	≥500	Muito alto

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2001)

Na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), os indivíduos com dislipidemia isolada ou com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados a seguir medidas não farmacológicas relacionada à mudança do estilo de vida (MEV). Segundo esta Diretriz, o tratamento farmacológico deve ser instituído àqueles indivíduos de risco baixo ou risco intermediário, que não atingiram as metas terapêuticas, após, respectivamente, 3 ou 6 meses de MEV. Nos indivíduos de alto risco, as MEV e o uso de hipolipemiantes devem ser iniciados simultaneamente. Para os indivíduos com doença aterosclerótica significativa, a recomendação para os níveis de LDL-C é que seja igual ou inferior a 70 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A meta terapêutica preventiva com hipolipemiantes pode ser visualizada na TABELA 5.

TABELA 5 - META TERAPÊUTICA PREVENTIVA COM HIPOLIPEMIANTES

Lipídios	Meta Terapêutica (mg/dL)	Risco em 10 anos
Não-HDL-C	< 100	Aterosclerose manifesta
	< 130 (opcional <100)	Alto risco ou Diabético
	< 160	Risco intermediário
	< 190	Baixo risco
LDL – C	<70	Aterosclerose manifesta
	<100 (opcional <70)	Alto risco ou Diabético
	<130	Risco intermediário
HDL – C	<160	Baixo risco
	≥40	Homens
	≥50	Mulheres
TG	≥45	Diabéticos
	< 150	Homens, Mulheres, Diabéticos

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007)

Os dados publicados pela American Heart Association (2011) revelaram a feminização das DCV e descreveram as peculiaridades a que está exposto o organismo feminino e que o tornam mais vulnerável as DCV: a maior expectativa de vida em relação aos homens, menopausa e reposição hormonal, uso de contraceptivos, gestação (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

De acordo com a etiologia, as dislipidemias podem ser primárias ou secundárias. As formas primárias são decorrentes da genética e do estilo de vida. As formas secundárias são consequência de outras afecções como o DM, alcoolismo, síndrome nefrótica, hepatopatias, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, tabagismo e uso de medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

De acordo com os achados laboratoriais, as dislipidemias são classificadas em:

- Hipercolesterolemia isolada: apresenta elevação isolada na concentração do LDL-C (≥ 160 mg/dL).
- Hipertrigliceridemia isolada: apresenta elevação isolada na concentração do TG (≥ 150 mg/dL), que reflete o aumento do volume de VLDL, IDL e Qm.

- Hiperlipidemia mista: apresenta elevação na concentração de ambos LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL).
- HDL-C baixo: redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A classificação proposta por Fredrickson é baseada nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de CT e/ou TG, não sendo considerado o HDL-C. Não é uma classificação etiológica de doença e não diferencia hiperlipidemias primárias de secundárias, mas tem sido útil para caracterização de anormalidades das lipoproteínas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Esta classificação permite diferenciar quando a elevação de TG é procedente de fontes alimentares (TG contidos nos Qm) ou de partículas ricas em TG de origem endógena. Tem por base a separação eletroforética ou por ultracentrifugação das frações lipoprotéicas, distinguindo-se seis tipos:

- Tipo I: CT normal ou pouco elevado, trigliceridemia bastante elevada à custa de Qm. Aparência do soro com presença de camada cremosa sobre a coluna líquida de plasma transparente.
- Tipo IIa: aumento de CT com elevação de betalipoproteínas da eletroforese e TG normal. O plasma de jejum é límpido. Elevação de LDL.
- Tipo IIb: elevação concomitante de CT e TG à custa de aumento de pré-beta e beta-lipoproteínas. O plasma de jejum é límpido ou turvo. Elevação de LDL e VLDL.
- Tipo III: aumento de CT e TG, à custa da beta larga da eletroforese, correspondendo à elevação da IDL. A relação CT e TG é em torno de um. O plasma de jejum é frequentemente turvo e, às vezes, com tênue camada de Qm.
- Tipo IV: aumento dos TG devido ao acúmulo das pré-betalipoproteínas, correspondendo à elevação das VLDL. O CT é normal ou pouco aumentado, à custa do colesterol contido nas VLDL. O soro tem aspecto turvo.
- Tipo V: CT pouco aumentado e aumento importante dos TG por elevação concomitante de Qm e pré-betalipoproteínas. O plasma de jejum é turvo com camada de Qm presente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

3.3.5 Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica para a redução dos lipídios plasmáticos é uma das abordagens para o tratamento das dislipidemias e é utilizada em associação ao controle nutricional e a correção de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), os medicamentos devem ser empregados sempre que não houver efeito satisfatório das MEV ou impossibilidade de aguardar os efeitos da MEV por prioridade clínica. Apesar da eficácia da terapia farmacológica, as MEV possuem um alto potencial de redução do risco de doença cardiovascular (MAHLEY e BERSOT, 2006). Estudos mostraram que a redução de 1% do LDL-C no plasma está associada com aproximadamente 1% de redução do risco de DCV (GOLDENBERG e GLUEK, 2009). Dados do estudo de Bersot e colaboradores (2003) revelaram a importância de incluir os pacientes com baixos valores plasmáticos de HDL-C nas diretrizes de tratamento para a Dislipidemia, mesmo se os níveis de LDL-C estiverem dentro dos valores normais.

3.3.5.1 Inibidores da HMG-CoA redutase

A etapa limitante da síntese do colesterol é a conversão do HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) em ácido mevalônico pela enzima HMG-CoA redutase. As estatinas são inibidores competitivos específicos e reversíveis desta enzima devido a presença de uma porção semelhante ao ácido mevalônico em sua estrutura. Sua inibição reduz o conteúdo intracelular do colesterol e, como consequência, há o aumento do número de receptores de LDL nos hepatócitos que então removem mais VLDL, IDL e LDL da circulação para repor o colesterol intracelular. O principal efeito bioquímico das estatinas é reduzir o LDL-C plasmático. Também há redução dos TG plasmáticos e aumento do HDL-C (TOBERT, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; RANG *et al.*, 2007; TRAPANI *et al.*, 2010). O mecanismo de ação secundário das estatinas é reduzir a produção hepática de partículas contendo apoB em decorrência da síntese diminuída do colesterol (TOBERT, 2003; MAHLEY e BERSOT, 2006; GOLDENBERG e GLUEK, 2009).

O primeiro agente inibidor da enzima HMG-CoA redutase foi o chamado compactim (renomeado mevastatina), o qual foi obtido inicialmente por um microbiologista japonês em 1970 em um caldo de fermentação de *Penicillium citrinum* no decorrer de uma pesquisa que objetivava a obtenção de agentes antimicrobianos. Posteriormente, em 1978, pesquisadores da Merck Research Laboratories encontraram um potente inibidor da HMG-CoA redutase em um caldo de fermentação de *Aspergillus terreus* e o nome oficialmente estabelecido para este agente foi lovastatina. Após o desenvolvimento dos estudos clínicos com a lovastatina, esta foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1987 como o primeiro fármaco inibidor da biossíntese do colesterol (TOBERT, 2003). O segundo fármaco comercializado foi a sinvastatina, aprovada inicialmente em 1988 na Suécia. Seguiram-se a pravastatina em 1991, a fluvastatina em 1984, a atorvastatina em 1997; a cerivastatina em 1998 e a rosuvastatina em 2003. A lovastatina é um produto de fermentação. A pravastatina é um produto obtido da biotransformação do compactim. A sinvastatina é um derivado semissintético da lovastatina. Todas as outras estatinas são produtos sintéticos (TOBERT, 2003). No ano de 2001, a cerivastatina foi retirada do mercado devido aos casos fatais de rabdomiólise (TOBERT, 2003; GOLDENBERG e GLUEK, 2009). A FIGURA 2 mostra a estruturas das estatinas.

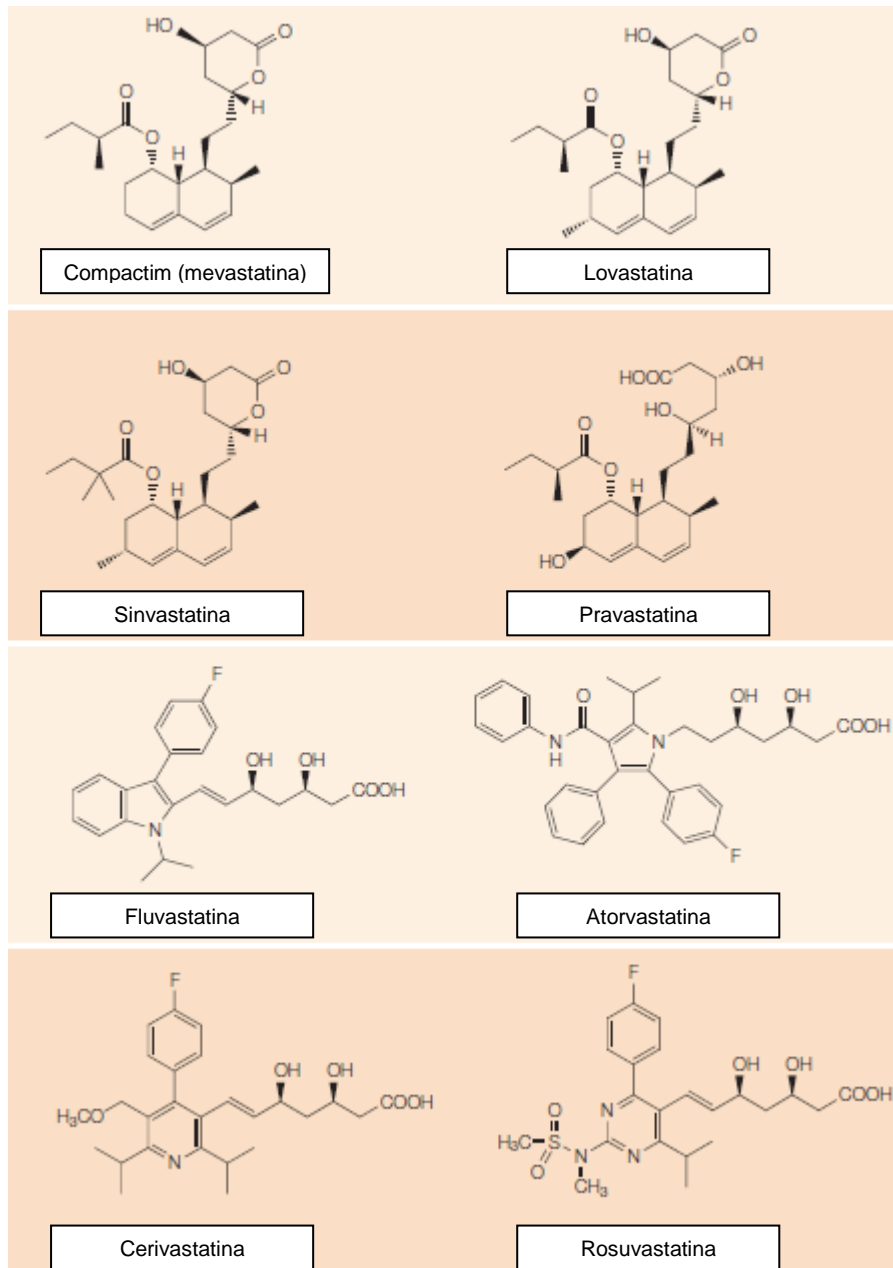


FIGURA 2 - ESTRUTURAS DAS ESTATINAS.
 FONTE: TOBERT (2003)

A rosuvastatina e a fluvastatina são metabolizadas pelo citocromo P450 2C9, possuindo menos interações medicamentosas, quando comparadas com outras estatinas que são metabolizadas através do citocromo P450 3A4 (CORSINI *et al.*, 1999; GOLDENBERG e GLUEK, 2009).

Deve ser evitado o uso concomitante das estatinas metabolizadas pelo citocromo P450 3A4 com outros medicamentos que inibem a ação desta enzima, pois pode ocorrer a elevação dos níveis plasmáticos de estatinas e aumentar o risco

de toxicidade hepática e muscular. Deve ser evitada a interação com macrolídeos, antagonistas de cálcio, antifúngicos azólicos, alprazolam, triazolam, carbamazepina, loratadina, terfenadina e outros fármacos com efeitos musculares, como os fibratos (TUNEU *et al.*, 2003).

São medicamentos contra indicados em gestantes (classe C), pacientes com alterações musculares ou valores de CK elevados. Devem ser usadas com precaução em pacientes com função hepática comprometida (TUNEU *et al.*, 2003; GOLDENBERG e GLUEK, 2009) e devem ser evitadas durante a amamentação (MAHLEY e BERSOT, 2006).

A eficácia e a segurança da rosuvastatina foram avaliadas e comparadas com a atorvastatina, sinvastatina e pravastatina, em um estudo conhecido como STELLAR. Este estudo avaliou o efeito de diferentes doses dos medicamentos em 2.268 adultos com LDL-C entre 160 mg/dL - 250 mg/dL. Foi verificado que as doses de 40 mg/dia de rosuvastatina, 80 mg/dia de atorvastatina, 80 mg/dia de sinvastatina e 40 mg/dia de pravastatina reduzem o LDL-C em 55%, 51,1%, 45,8% e 29,7%, respectivamente (PETER *et al.*, 2003). A melhor eficiência da rosuvastatina e atorvastatina pode ser explicada tendo por base as propriedades farmacodinâmicas, já que esses dois fármacos possuem tempo de meia-vida maior que as outras estatinas (19 e 14 horas, respectivamente, versus 1,5 - 3 horas para as outras estatinas) (GOLDENBERG e GLUEK, 2009).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), as doses recomendadas das estatinas, bem como a porcentagem de redução do LDL-C obtida, podem ser visualizadas na TABELA 6.

TABELA 6 - DOSES DAS ESTATINAS E EFEITO SOBRE O LDL-C

Fármaco	Doses (mg/dia)	Redução do LDL-C (%)
Sinvastatina	20-80	27-42
Lovastatina	10-80	21-41
Pravastatina	20-40	20-33
Fluvastatina	20-80	15-37
Atorvastatina	10-80	37-55
Rosuvastatina	10-40	43-55

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007)

Existem evidências que mostram que a ação das estatinas não está unicamente relacionada com a redução do colesterol plasmático, mas também possui ação anti-inflamatória e efeitos ligados com a função endotelial. Esses efeitos não dependentes da redução do LDL-C são denominados de pleiotrópicos, sendo:

melhora da função endotelial em decorrência do aumento da produção endotelial do vasodilatador óxido nítrico; ações antioxidantes, as quais reduzem a suscetibilidade de oxidação das lipoproteínas LDL; redução da inflamação vascular; redução da agregabilidade plaquetária; aumento da neovascularização de tecido isquêmico; estabilização da placa aterosclerótica; ações antitrombóticas (NISSEN *et al.*, 2004; MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007; GOLDENBERG e GLUEK, 2009; LI *et al.*, 2011; SPOSITO *et al.*, 2011). Além disso, as estatinas exercem ações sobre as partículas de LDL pequenas e densas, reduzindo sua presença no plasma após seis semanas de tratamento com rosuvastatina 40 mg/dia (redução de 53%) e atorvastatina 80 mg/dia (redução de 46%) (Al *et al.*, 2010).

A atorvastatina e a rosuvastatina, por possuírem tempo de meia-vida logo, podem ser administradas a qualquer hora do dia. A lovastatina, sinvastatina, pravastatina e fluvastatina devem ser administradas à noite a fim de reduzir o pico de síntese hepática do colesterol que ocorre entre meia-noite e 2 horas da manhã (MAHLEY e BERSOT, 2006). Após administração por via oral, a absorção intestinal varia de 30 a 85%. A lovastatina e a sinvastatina são administradas na forma de lactonas inativas, que são transformadas no fígado em seus β -hidroxiácidos. As outras estatinas são administradas na forma de β -hidroxiácidos ativos. A biodisponibilidade sistêmica das estatinas e de seus metabólitos variam de 5 a 30% da dose administrada, em função do metabolismo hepático de primeira passagem. No plasma, mais de 95% das estatinas e seus metabólitos estão ligados às proteínas, principalmente à albumina, com exceção da pravastatina e de seus metabólitos, cuja ligação é de 50%. As estatinas são excretadas pelo fígado, com eliminação subsequente pelas fezes (CORSINI *et al.*, 1999).

São fármacos bem tolerados, cujos efeitos indesejáveis incluem mialgia, distúrbios gastrintestinais, insônia, *rash* cutâneo, elevação das concentrações de enzimas hepáticas no plasma. Os efeitos adversos mais raros são miosite severa, rabdomiólise e angioedema. O risco das estatinas causarem miopatias é dose-dependente e ocorre mais comumente nos pacientes com pequena massa corporal magra ou hipotireoidismo não corrigido (MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007; MAMMEN e AMATO, 2010). A principal diferença entre miosite leve, miosite severa e rabdomiólise refere-se ao grau de elevação da CK. Enquanto na miosite leve verifica-se pequena elevação de CK (1-3 vezes o limite superior de normalidade), na miosite severa a CK encontra-se de 3-10 vezes mais elevada e na

rabdomiólise está acima de 10 vezes o limite superior de normalidade, além da elevação da creatinina plasmática (CHRISTOPHER-STINE, 2006; MAMMEN e AMATO, 2010). De acordo com Christopher-Stine (2006), a estatina que oferece menor risco para miopatia é a pravastatina devido sua propriedade hidrofílicas e menor metabolização pelo citocromo P450 3A4. A sinvastatina na dose 80 mg/dia está associada com os maiores índices de miotoxicidade quando comparada com doses inferiores de sinvastatina ou com outras estatinas nas suas doses máximas (MAMMEN e AMATO, 2010).

3.3.5.2 Fibratos

Os fármacos desta classe são derivados do ácido fíbrico e incluem o clofibrato, o bezafibrato, o ciprofibrato, o etofibrato, a genfibrozila e o fenofibrato. O clofibrato foi o primeiro a ser amplamente utilizado nos Estados Unidos na década de 60. Na década seguinte, após publicação de estudos clínicos pela OMS envolvendo aumento na mortalidade por colelitíase, seu uso foi diminuído (MAHLEY e BERSOT, 2006). A fórmula estrutural dos análogos do ácido fíbrico pode ser visualizada na FIGURA 3.

O mecanismo de ação destes compostos sobre os lipídios do sangue é mediado pela interação com os receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos (PPAR), que regulam a transcrição gênica. São fatores de transcrição ligante-dependente, ou seja, a ativação da transcrição dos genes alvo depende da ligação do ligante ao receptor. Desde a descoberta do PPARs, no início da década de 90, verificou-se que eles são fundamentais na regulação genética das vias de oxidação de ácido graxos e lipogênese. São membros da família dos receptores nucleares e possuem três isotipos: α , β , γ . O PPAR α é expresso principalmente no fígado, tecido adiposo marrom e, em menor grau, no rim, no coração e no músculo esquelético. Os ácidos graxos são ligantes para os PPARs, sendo possível que grandes quantidades de ácidos graxos liberados do tecido adiposo possam ativar seu próprio metabolismo ativando PPAR α . Nos hepatócitos, o PPAR α estimula a β -oxidação dos ácidos graxos nas mitocôndrias e também a síntese de lipoproteínas. Nos adipócitos, ele estimula a captação de ácidos graxos (KERSTEN *et al.*, 2000). Os fibratos reduzem os TG pela estimulação mediada pelo PPAR α da oxidação dos ácidos graxos, por aumento da síntese da LPL e expressão reduzida da apoC-III,

que atua como inibidor do processamento lipolítico por inibir LPL. A redução da apoC-III aumenta a depuração de VLDL. Além disso, no processo aterosclerótico, os PPARs podem modular a resposta inflamatória agindo na formação da célula espumosa e reduzindo a concentração plasmática de proteínas pró-ateroscleróticas como o fibrinogênio e a proteína C reativa (KERSTEN *et al.*, 2000, RANG *et al.*, 2007). Os fibratos também aumentam a concentração plasmática de lipoproteína HDL devido a estimulação da expressão dos genes da apoA-I no fígado, aumentando a produção de apoA-I (STAELS e AUWERX, 1998).

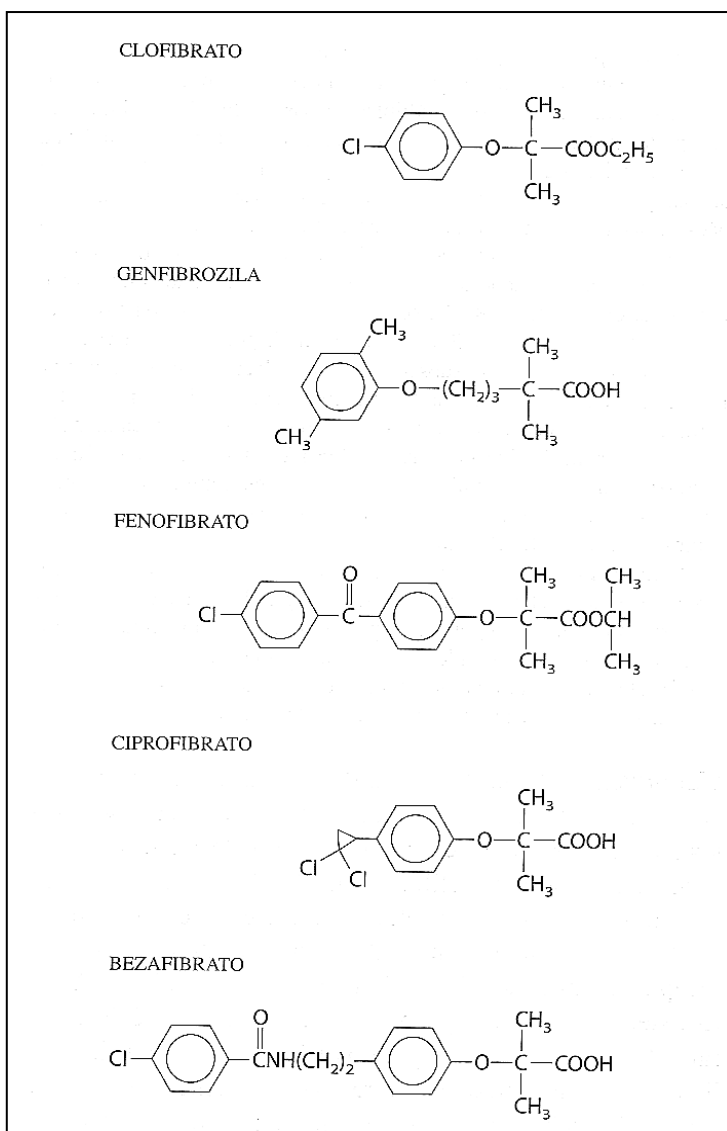


FIGURA 3 - FÓRMULA ESTRUTURAL DOS ANÁLOGOS DO ÁCIDO FÍBRICO.
 FONTE: MAHLEY e BERSOT (2006)

Os fibratos constituem os fármacos de escolha para o tratamento da hipertrigliceridemia grave. A redução dos TG será mais pronunciada quanto maior o valor basal da trigliceridemia. A ação sobre o LDL-C é variável, podendo diminuí-lo, não modificá-lo ou até aumentá-lo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), as doses recomendadas dos fibratos, bem como a porcentagem de aumento do HDL-C e redução do TG obtida, podem ser visualizadas na TABELA 7.

TABELA 7 - DOSES DE FIBRATOS DISPONÍVEIS E EFEITO SOBRE HDL-C E TG

Fármaco	Doses (mg/dia)	Aumento do HDL-C(%)	Redução do TG (%)
Bezafibrato	400 a 600	5 a 30	15 a 55
Ciprofibrato	100	5 a 30	15 a 45
Etofibrato	500	5 a 20	10 a 30
Fenofibrato	250	5 a 30	10 a 30
Genfibrozil	600 a 1200	5 a 30	20 a 60

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007)

Os fibratos são melhor absorvidos quando ingeridos junto a uma refeição. A ligação éster é hidrolisada e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 1 a 4 horas. No plasma, mais de 95% dos fibratos estão ligados às proteínas, principalmente à albumina. O tempo de meia-vida difere entre os fibratos, sendo de 1,1 hora para a genfibrozila e 20 horas para o fenofibrato. São excretados como conjugados glicuronídios, sendo 60% a 90% excretados pela urina (MILLER e SPENCE, 1998).

São considerados fármacos bem tolerados, sendo observados efeitos gastrintestinais, exantema, urticária, queda de cabelos, fadiga, cefaléia, diminuição de libido, litíase biliar (mais frequente com o uso do clofibrato), anemia, perturbação do sono. Pode haver aumento de enzimas hepáticas e/ou CK, sendo reversível com a interrupção do tratamento. Casos de rabdomiólise têm sido descritos com o uso da associação de estatinas com genfibrozila. Os pacientes que usam essa combinação devem ser alertados e acompanhados em intervalos de três meses com anamnese e determinação da CK, até a estabilização. Os fibratos não devem ser utilizados por crianças, mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal. Deve ser usado com cautela em portadores de doença biliar, em associação às estatinas ou

concomitantemente a anticoagulantes orais (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; RANG *et al.*, 2007).

3.3.5.3 Inibidores da absorção do colesterol

A ezetimiba é um agente do grupo das azetidionas que inibe a absorção do colesterol pelos enterócitos no intestino delgado (VAN HEEK *et al.*, 2000). Foi desenvolvida em estudo que focava a inibição da ACAT intestinal (BURNETT *et al.*, 1994). Este fármaco inibe especificamente a proteína de transporte NPC1L1 na borda em escova dos enterócitos, sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicérides ou ácidos biliares. A menor absorção do colesterol pelo intestino reduz o teor de colesterol fornecido ao fígado por intermédio dos Qr, o que estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do receptor de LDL e a biossíntese de colesterol. O aumento da expressão de receptores hepáticos de LDL aumenta a remoção de LDL-C do sangue e reduz a concentração de LDL-C do plasma (MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007).

A ezetimiba, quando usada isoladamente, reduz cerca de 20% o LDL-C (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Dujvone e colaboradores (2002), em estudo com pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, relataram a redução dos níveis de TG em jejum em cerca de 5% e aumento de HDL-C em cerca de 1-2%. É frequentemente empregada em associação com as estatinas, em função da potenciação da redução do colesterol intracelular (redução da síntese pela estatina e da absorção intestinal pela ezetimiba). Em média, a dupla inibição proporciona reduções cerca de 20% maiores do LDL-C em comparação com a mesma estatina na mesma dose isoladamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia, via oral. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. É absorvida no intestino, sofre glicuronidação e penetra na recirculação enteroepática. As concentrações máximas são encontradas 1-2 horas após a administração e a meia-vida é de aproximadamente 22 horas. Cerca de 70% é excretada pelas fezes. A interação medicamentosa significativa refere-se à inibição da absorção da ezetimiba quando administrada simultaneamente com os sequestradores de ácido biliares.

Não deve ser administrada durante a gestação e lactação (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; RANG *et al.*, 2007).

3.3.5.4 Sequestradores de ácidos biliares

Esta classe é representada pela colestiramina, colestipol e colesevelam. São resinas permutadoras de ânions, ou seja, exibem cargas altamente positivas e se ligam a ácidos biliares de carga negativa. Normalmente, cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos para a circulação enteroepática e apenas uma pequena quantidade é excretada nas fezes. As resinas trocam o íon cloreto por ácidos biliares negativamente carregados, como estas não são absorvidas, o efeito final é a excreção dos ácidos biliares, causando depleção do reservatório de ácidos biliares e aumento na síntese hepática destes. Em consequência, há redução do conteúdo hepático de colesterol, estimulando a produção de receptores de LDL, o que aumenta a depuração de LDL e reduz os níveis plasmáticos de LDL-C (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Esta classe reduz em média 20% dos valores basais de LDL-C, sendo esse efeito potencializado pelo uso concomitante de estatinas. Ocasionalmente podem promover pequena elevação do HDL-C. A colestiramina pode ser usada como adjuvante às estatinas no tratamento das hipercolesterolemias graves, podendo também ser utilizada em crianças, sendo a única liberada para mulheres no período reprodutivo sem método anticoncepcional efetivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As resinas são seguras, visto que não sofrem absorção sistêmica. A maior barreira para seu uso é o grande volume de material para ser consumido, a palatabilidade e os efeitos colaterais gastrointestinais como indigestão, dispepsia, náuseas e prisão de ventre. Também diminuem a absorção de vitaminas lipossolúveis e ácido fólico. São contra indicadas em pacientes com hipertrigliceridemia, já que o aumento da produção de ácidos biliares pelas resinas é acompanhado pelo aumento da síntese hepática de TG (TUNEU *et al.*, 2003; MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A colestiramina está disponível em envelopes e 4 g e o colestipol em envelopes de 5 g ou comprimidos de 1 g. Devem ser ingeridas em jejum e antes do jantar, misturadas com água, formando uma pasta. O colesevelam está disponível

na forma de comprimido sólido, que depois de ingerido absorve água e cria um material gelatinoso e mole, minimizando a irritação gástrica. No Brasil a resina disponível é a colestiramina (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O efeito das resinas sobre a absorção de outros fármacos foi pouco estudada. Sabe-se que interferem na absorção as tiazidas, furosemida, propranolol, levotiroxina, digoxina, varfarina e estatinas. Estas interações podem ser evitadas com a administração destes medicamentos uma hora antes ou três horas depois das resinas (MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007).

3.3.5.5 Ácido nicotínico (Niacina)

A niacina é um dos fármacos mais antigos utilizados para o tratamento das dislipidemias (KNOOP, 1998), reduzindo as lipoproteínas aterogênicas, ou seja, aquelas que contêm a apoB (IDL, VLDL, LDL e Lp(a)) e os TG e aumentando os níveis de HDL-C. É uma vitamina do complexo B hidrossolúvel, porém seus efeitos hipolipêmicos exigem doses mais altas do que aquelas necessárias para seus efeitos de vitamina (MAHLEY e BERSOT, 2006; RANG *et al.*, 2007; CHAPMAN *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação da niacina é complexo e está associado a um receptor acoplado à proteína G na membrana do adipócito (CHAPMAN *et al.*, 2010). No tecido adiposo a niacina inibe a lipólise dos TG pela lipase sensível a hormônio, reduzindo o transporte de ácidos graxos livres para o fígado e a síntese hepática de TG. No fígado a niacina também inibe a esterificação dos ácidos graxos. A redução da síntese dos TG diminui a produção hepática de VLDL, o que também reduz os níveis de LDL. Além das suas ações na modificação da concentração de lipídios, a niacina possui efeitos pleiotrópicos, como ação antioxidante e propriedades anti-inflamatórias, sendo esta considerada importante na fisiopatologia da aterosclerose (MAHLEY e BERSOT, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010).

O uso da niacina diminui os TG em 20 a 50% e o LDL-C em 5 a 25%. Também acarreta aumento do HDL-C em 15 a 35%, sendo um fármaco muito útil para o tratamento de pacientes com hipertrigliceridemia e baixo HDL-C. Quando associado com estatinas e resinas, o ácido nicotínico reduziu a progressão

anatômica da aterosclerose coronária e os principais desfechos cardiovasculares. (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As doses de niacina utilizadas para o tratamento das dislipidemias são bem absorvidas e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 30 a 60 minutos. A meia-vida plasmática é em média 60 minutos, o que exige a utilização de 2 a 3 doses diárias (MAHLEY e BERSOT, 2006). A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007) recomenda como dose inicial 500 mg ao dia com aumento gradual, em geral para 750 mg e depois para 1000 mg, com intervalos de quatro semanas a cada incremento de dose, buscando-se atingir 1 a 2 g diárias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Os efeitos colaterais são graves, incluindo vasodilatação cutânea gerando rubor e prurido na face e na parte superior do tronco. Também foram verificados hepatotoxicidade, hiperglicemia e aumento nos níveis plasmáticos de ácido úrico. Fármacos de liberação prolongada foram disponibilizados para aumentar a tolerância e reduzir a hepatotoxicidade (MAHLEY e BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; RANG *et al.*, 2007; CHAPMAN *et al.*, 2010).

3.3.5.6 Ácidos graxos ômega 3

Para pacientes intolerantes aos fibratos, niacina ou estatinas, os ácidos graxos ômega 3 podem ser utilizados como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia. São substâncias derivadas do óleo de peixes provenientes de águas frias e profundas. São ricos em ácido graxos poli-insaturados, incluindo os ácidos eicosapentanóico e docosaexanóico. Sua ação ocorre devido redução da síntese hepática dos TG, porém aumentam LDL-C. Possuem também outros efeitos potencialmente importantes como a inibição da função plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento, efeitos anti-inflamatórios e redução do fibrinogênio plasmático (RANG *et al.*, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

3.4 ADESÃO AO TRATAMENTO

De acordo com World Health Organization (2003), a adesão ao tratamento é uma medida que avalia o grau de concordância entre o comportamento de um indivíduo em relação às recomendações do profissional da saúde no que se refere ao uso de medicamentos, mudanças no estilo de vida ou seguimento de uma dieta.

A adesão ao tratamento é um tema de grande relevância e nas últimas décadas tem se tornado um fator de preocupação dos profissionais da saúde, já que dela depende o sucesso da terapia proposta para o controle, cura ou prevenção de uma patologia (LEITE e VASCOCELLOS, 2003). Cabe ressaltar a importância da compreensão dos termos utilizados para definir adesão: “adherence” e “compliance”, os quais se distinguem pelos papéis que o paciente e o profissional de saúde exercem no processo. O termo “adherence” refere-se a participação ativa do paciente, havendo, por parte deste, o entendimento e a concordância com o tratamento. Já o termo “compliance” significa o paciente seguir passivamente o plano terapêutico indicado pelo médico, ou seja, obediência, não sendo baseado em uma aliança estabelecida entre o paciente e o médico (VERMEIRE *et al.*, 2001; LEITE e VASCOCELLOS, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; OSTERBERG e BLASCHKE, 2005).

A evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida podem ser afetadas negativamente pelo baixo grau de adesão, constituindo-se um problema que pode trazer consequências pessoais, sociais e econômicas (MARINKER e SHAW, 2003). Assim, essa questão tem sido investigada em grupos de pacientes de diferentes faixas etárias e com variadas patologias, com o objetivo de compreender os fatores envolvidos com a não adesão. Os estudos indicaram que os principais fatores estão relacionados com o alto custo dos medicamentos, a complexidade do tratamento (número de medicamentos e esquema terapêutico), a percepção dos efeitos colaterais causados pela terapia, a compreensão da enfermidade bem como a finalidade, benefícios e riscos da terapia proposta, a relação estabelecida entre paciente e equipe de saúde, o bem-estar emocional, o acolhimento e o entendimento da linguagem do prescritor (LEITE e VASCOCELLOS, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; SCHLENK *et al.*, 2004; OSTERBERG e BLASCHKE, 2005).

Diferentes métodos de mensuração são utilizados para caracterizar a adesão do paciente ao tratamento prescrito, os quais são divididos em diretos ou indiretos. Os métodos diretos caracterizam-se por permitir detectar os medicamentos ou os produtos de sua metabolização nos fluidos biológicos do paciente. Esses métodos, entretanto, são bastante caros, incômodos para o profissional de saúde e suscetível a distorções pelo paciente, sendo indicados em alguns casos específicos, como no caso de fármacos antiepiléticos, no qual doses subterapêuticas indicam uma pobre adesão (VERMEIRE *et al.*, 2001; OSTERBERG e BLASCHKE, 2005).

Os métodos indiretos incluem processos de medidas feitos por meio de entrevistas com pacientes ou questionários aplicados ao paciente, contagem de comprimidos, verificação da taxa de dispensação da prescrição na farmácia, monitoramento eletrônico (*MEMS - medication event monitoring system*), medidas de parâmetros fisiológicos ou realização de um diário de medicação pelo paciente. Os questionários e a contagem de comprimidos são os métodos mais utilizados, mas ambos podem gerar problemas nos resultados. Aqueles devido à possibilidade de gerar constrangimentos aos pacientes pesquisados, induzindo a necessidade de responder o que seria correto. Já a contagem está sujeita a problemas como a mudança de medicamentos entre as caixas e a possibilidade do paciente descartar comprimidos ou cápsulas antes da visita. A verificação da taxa de dispensação na farmácia depende da integridade do banco de dados do serviço e tem a desvantagem de não avaliar a ingestão da medicação (VERMEIRE *et al.*, 2001; OSTERBERG e BLASCHKE, 2005). Os *MEMS* correspondem a frascos que possuem um sistema especial de fechamento, o qual registra a hora e a data de abertura e fechamento do recipiente, através de um microcircuito integrado (<http://www.aardexgroup.com>). De modo geral, os métodos indiretos são mais fáceis de utilizar, mas podem gerar uma superestimação na adesão (OSTERBERG e BLASCHKE, 2005).

Realizar a análise da taxa de adesão do paciente com base na retirada de medicamentos na farmácia é um procedimento válido principalmente no setor público, já que os pacientes devem retirar os medicamentos sempre na mesma unidade de saúde. O cálculo da taxa de adesão ao tratamento é feito com base na retirada ideal e na retirada real de medicamentos:

$$\text{Taxa de adesão ao tratamento (\%)} = \frac{\text{Quantidade de comprimidos retirado no período}}{\text{Quantidade de comprimidos que deveriam ser retirados}} \times 100$$

Esse percentual é referido na literatura como Taxa de Cobertura - TC (*medication possession rate* ou *proportion of days covered*). A TC expressa o percentual de dias nos quais o paciente tem acesso aos medicamentos, sendo calculado com base no histórico de retirada (ou aquisição) de medicamentos em relação à quantidade necessária para cumprimento total do tratamento. A TC não avalia a quantidade de comprimidos administrados, no entanto representa a disposição do paciente em cumprir o tratamento. Vários estudos revelaram a forte relação entre a TC e o alcance de resultados terapêuticos. Assim, a TC é um dos métodos recomendados para a avaliação da taxa de adesão e da persistência no tratamento, particularmente quando esta determinação é feita no nível gerencial dos serviços de saúde (DEZIL, 2001; HAYNES *et al.*, 2002; COOPER *et al.*, 2009; MABOTUWANA *et al.*, 2009).

Cada método possui as suas vantagens e desvantagens, sendo que não se dispõe de nenhum método considerado padrão ouro, que permita avaliar todos os aspectos relacionados à adesão (OSTERBERG e BLASCHKE, 2005).

A adesão aos medicamentos para problemas cardiovasculares frequentemente é baixo (SHALANSKY *et al.*, 2004). Para os medicamentos hipolipemiantes, o valor limite (*cut-off value*) para adesão é 80%. É considerada uma boa adesão ao tratamento hipolipemiante quando a TC \geq 80% e uma baixa adesão ao tratamento quando TC $<$ 80% (MORISKY *et al.*, 1986; BENNER *et al.*, 2002; MABOTUWANA *et al.*, 2009; RUOKONIEMI *et al.*, 2011). Os dados obtidos por Ruokoniemi e colaboradores (2011), mostraram que o aumento em 10% na adesão ao tratamento hipolipemiante reduz em 3% o risco de eventos coronarianos em pacientes diabéticos, independente da presença de DCV.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Esta pesquisa é um estudo retrospectivo, realizado com indivíduos adultos do gênero masculino e feminino, usuários do SUS e cadastrados no Programa de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para recebimento de medicamentos hipolipemiantes, nos municípios do extremo oeste do Estado de Santa Catarina.

Os dados deste estudo foram obtidos no período de janeiro de 2003 a maio de 2010. Neste período foram registrados 875 prontuários de pacientes cadastrados para medicamentos hipolipemiantes no Programa de Medicamentos do CEAF.

A Investigação Documental e a Pesquisa de Campo foram as ferramentas metodológicas empregadas no estudo.

4.1.1 Investigação documental

Foram avaliados 515 prontuários (FIGURA 4), os quais estavam ativos no mês de maio de 2010 e disponíveis na Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste e na Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste. Para o registro dos dados referentes a cada usuário, foi desenvolvido um instrumento de coleta de dados o qual está disposto no APÊNDICE A.

Os prontuários dos indivíduos residentes no município de São Miguel do Oeste ficam arquivados na Secretaria Municipal de Saúde do município de São Miguel do Oeste. Já os prontuários dos indivíduos residentes nos outros municípios da região extremo oeste (FIGURA 5) ficam arquivados no Setor de Medicamentos da 1ª Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste.

4.1.2 Pesquisa de campo

Do universo de 515 prontuários de pacientes ativos, foram contatados por meio do endereço e telefone e com o auxílio dos profissionais das Estratégias em Saúde da Família, aqueles usuários que iniciaram o tratamento durante o ano de 2008. Para estes foram esclarecidas individualmente as condutas da pesquisa conforme Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) e, em caso

de aceitação, foi realizada entrevista com esses pacientes. Para cada usuário foram feitas perguntas pessoais, de hábitos de vida, relacionadas especificamente à farmacoterapia e anotados os resultados dos exames realizados durante o uso dos medicamentos hipolipemiantes, de acordo com o instrumento de coleta de dados disposto no APÊNDICE C. O tratamento foi iniciado no ano de 2008 por 95 usuários (FIGURA 4). Dos 95 usuários que iniciaram o tratamento no ano de 2008, foram entrevistados 90, pois quatro pacientes não foram localizados e um paciente recusou-se a participar da pesquisa.

O estudo foi planejado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em agosto de 2010 (ANEXO A).

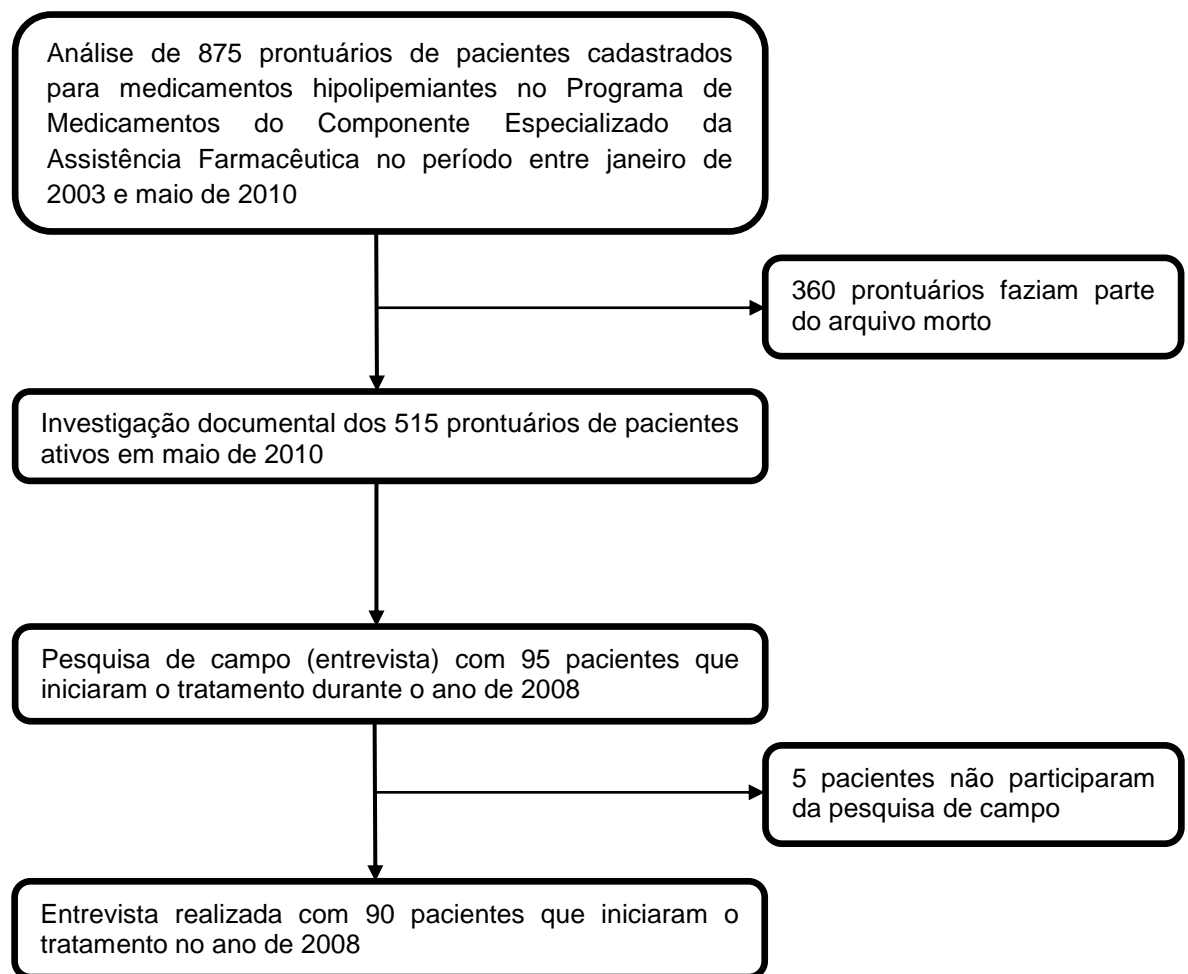


FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DO DESENHO EXPERIMENTAL.

4.1.3 Critérios de inclusão

Foram consultados os prontuários ativos de medicamentos de usuários adultos do SUS cadastrados no Programa de Medicamentos do CEARF, com disfunção no metabolismo de lipídeos (já diagnosticados), usuários de medicamento hipolipemiante, residentes nos municípios da região extremo oeste do estado de Santa Catarina.

Não foram incluídos os pacientes com prontuário incompleto, que abandonaram a terapia hipolipemiante ou que decidiram espontaneamente não participar da pesquisa.

Foram entrevistados somente os usuários do SUS que iniciaram o uso de medicamento hipolipemiante ao longo do ano de 2008.

4.1.4 Critérios de exclusão

Dos 515 prontuários consultados para este estudo, foram excluídos aqueles pacientes que não possuíam exames de rotina de acompanhamento clínico (exames de monitoramento) ou que possuíam exames com data inferior a 30 dias do início do tratamento ou que o primeiro exame de monitoramento obtido possuía data superior a 46 meses do início do tratamento.

4.1.5 Local da pesquisa

O Estado de Santa Catarina localiza-se na região sul do Brasil, fazendo divisa ao sul com estado do Rio Grande do Sul, ao norte com o estado do Paraná, a oeste com a República da Argentina e ao leste com o Oceano Atlântico. A localização geográfica dos municípios da região extremo oeste do Estado de Santa Catarina pode ser visualizada na FIGURA 5.

A população estimada do extremo oeste do Estado de Santa Catarina é de 187.297, distribuída nos municípios de Anchieta, Bandeirante, Barra Bonita, Belmonte, Descanso, Dionísio Cerqueira, Flor do Sertão, Guaraciaba, Guarujá do Sul, Iporã do Oeste, Itapiranga, Mondaí, Palma Sola, Paraíso, Princesa, Riqueza, Romelândia, Santa Helena, São João do Oeste, São José do Cedro, São Miguel do Oeste e Tunápolis (IBGE CIDADES, 2010).

Quanto ao sistema de saúde, o Programa Estratégias em Saúde da Família (ESF) está implantado em todos os municípios da região, sendo a população assistida pelos agentes comunitários de saúde, técnicos de enfermagem, enfermeiros, médicos e odontólogos. A inserção do profissional farmacêutico, assim como do educador físico, fisioterapeuta, nutricionista e outros profissionais da área de saúde, está sendo incentivada pela implantação dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASFs) (BRASIL, 2008).

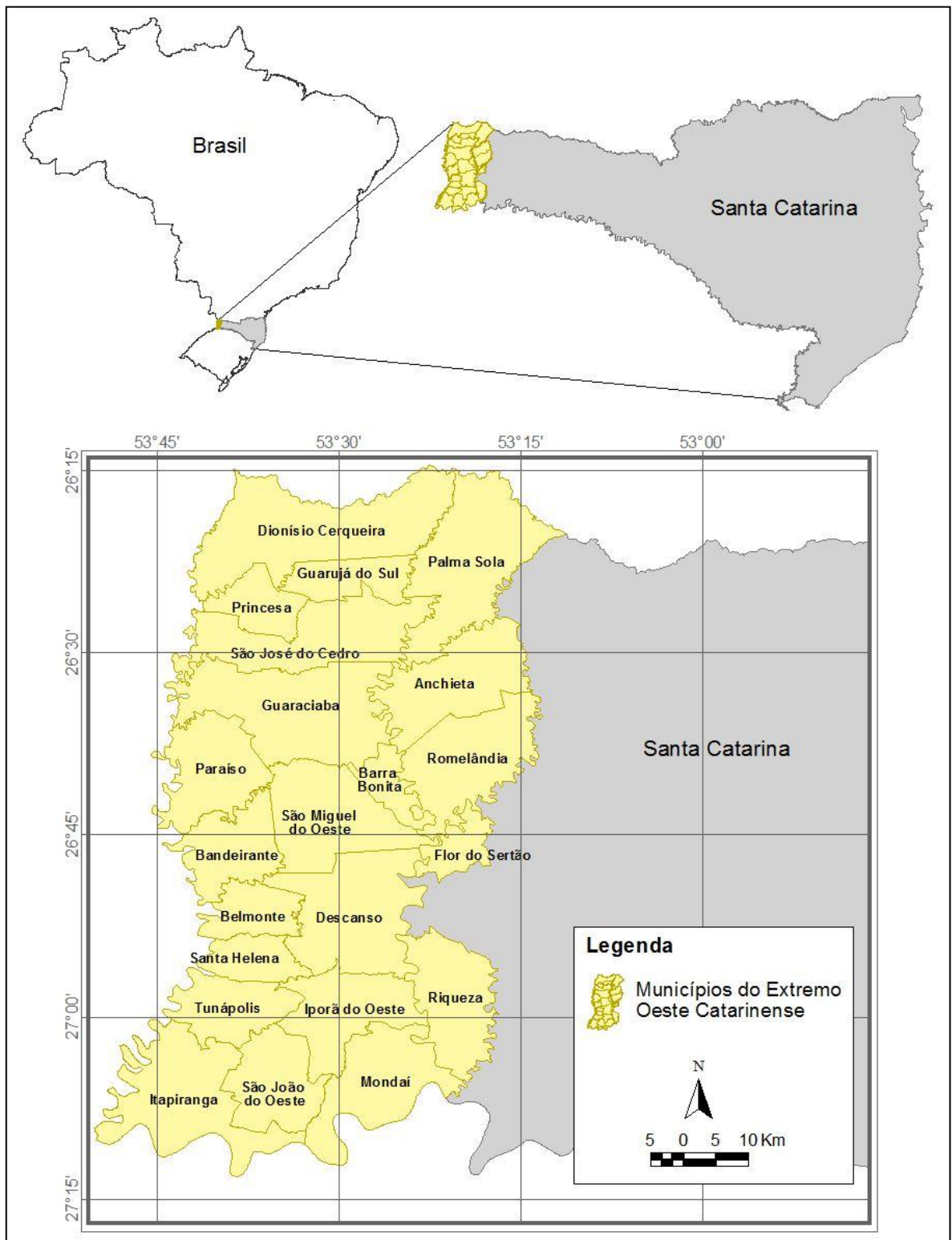


FIGURA 5 - LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DOS MUNICÍPIOS DO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO.

FONTE DAS INFORMAÇÕES CARTOGRÁFICAS: IBGE (2010)

Na parte superior: localização do Estado de Santa Catarina na federação brasileira.

Na parte inferior: localização dos municípios do extremo oeste do Estado de Santa Catarina, objetos do presente estudo.

4.1.6 Variáveis e coleta de dados

Para o registro dos dados dos prontuários de cada paciente (investigação documental), foi desenvolvido um instrumento de coleta de dados o qual está disposto no APÊNDICE A. Foram considerados os seguintes dados: idade, gênero, peso antes do início da terapia hipolipemiante, altura, data de início do tratamento hipolipemiante, qual(is) medicamento(s) hipolipemiante(s) e posologia(s), presença de alterações no fármaco ou na posologia durante o período avaliado de tratamento e diagnóstico (de acordo com o CID-10). Também foram registrados os resultados dos exames laboratoriais antes do início do tratamento com hipolipemiante e os resultados dos exames laboratoriais obtidos durante o tratamento (os quais foram designados como exames de monitoramento), bem como as respectivas datas das coletas, sendo eles: CT, TG, HDL-C, LDL-C, TGO, TGP, TSH, T4 livre, CK, glicemia em jejum, HbA1c e creatinina. Os ensaios laboratoriais foram realizados em diferentes laboratórios com métodos, calibrações e controles usuais do laboratório clínico e obtidos durante o acompanhamento dos pacientes. A metodologia analítica utilizada para obtenção dos biomarcadores laboratoriais avaliados está descrita no ANEXO C.

O perfil lipídico foi avaliado com base na meta do controle lipêmico segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001) e com base na meta terapêutica preventiva segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007). Os índices de risco aterogênico avaliados foram Castelli I (CT/HDL-C), Castelli II (LDL-C/HDL-C), \log TG/HDL-C e não-HDL-C (CT - HDL-C), os quais foram calculados e avaliados de acordo com a literatura (CASTELLI *et al.*, 1983; DOBIASOVA e FROHLICH, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Para o cálculo do tempo total de tratamento foi considerado o período entre a primeira dispensação do medicamento e a última dispensação do medicamento, que ocorreu em maio de 2010.

A efetividade terapêutica dos hipolipemiantes foi avaliada no período decorrido entre o início do tratamento e o primeiro exame de monitoramento após o uso do medicamento, e para os hipolipemiantes mais prescritos para esta população: sinvastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg e atorvastatina 10 mg, 20 mg. Nesse período a diferença observada no perfil lipídico foi calculada em porcentagem.

Foi realizado um levantamento da presença/ausência de comorbidades, de acordo com o registro no prontuário de cada paciente: hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus* tipo 2, doença renal, doença hepática, hipotireoidismo e obesidade.

A taxa de adesão ao tratamento foi avaliada com base na frequência de retiradas do medicamento hipolipemiante na Farmácia da Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste e no Setor de Medicamentos da Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste, para os pacientes cadastrados no programa de medicamentos do CEAF, pela seguinte fórmula (MABOTUWANA *et al.*, 2009) :

$$\text{Taxa de adesão ao tratamento (\%)} = \frac{\text{Quantidade de comprimidos retirado no período}}{\text{Quantidade de comprimidos que deveriam ser retirados}} \times 100$$

Foram considerados indivíduos com boa adesão ao tratamento aqueles que obtiveram a taxa de adesão ao tratamento $\geq 80\%$ (MORISKY *et al.*, 1986; BENNER *et al.*, 2002; MABOTUWANA *et al.*, 2009; RUOKONIEMI *et al.*, 2011).

Para a avaliação do perfil socioeconômico foram selecionados os usuários que iniciaram o tratamento durante o ano de 2008. Foram avaliados: escolaridade (medida em anos de estudo), ocupação principal (aposentados ou trabalhadores), renda familiar mensal (classes de renda baseadas no Questionário da Amostra do Censo 2010), cor da pele (auto-relatada pelo paciente), origem, número de consultas médicas realizadas no ano, relatos de compra dos medicamentos, presença de reações adversas aos hipolipemiantes (sendo citadas as reações adversas mais frequentes descritas por Rang e colaboradores (2007): dor nos músculos, dor de estômago, diarreia, azia, constipação, dor de cabeça). Também foi avaliada a presença de fatores de risco cardiovascular: tabagismo e história familiar de doença cardiovascular. Para esta, foi considerada a presença ou ausência da doença para o grau de parentesco: pai, mãe ou irmãos (JONES e ROSPOND, 2003).

O tabagismo foi quantificado pelo tipo de tabaco consumido, pelo número de maços de cigarro fumados ao dia e ao ano. A medida anos-maço é calculada pela multiplicação do número de maços de cigarro fumados ao dia x número de anos que fumou (JONES e ROSPOND, 2003). Todos os dados foram registrados em um instrumento de coleta de dados desenvolvido para a pesquisa (APÊNDICE C).

4.1.7 Análise estatística

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente com auxílio do software SPSS v.17.0 (*Statistical Package of Social Science*).

Todos os dados levantados nos grupos de pacientes foram testados quanto à distribuição normal pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov, antes da seleção dos testes estatísticos, com a finalidade de selecionar testes paramétricos ou não-paramétricos adequadamente. Os dados foram apresentados como média \pm 1 desvio-padrão, mediana, intervalo de confiança 95% (95% IC) ou frequência.

Antes da aplicação dos testes foi realizada uma análise das datas dos exames de monitoramento e foram excluídos das análises subseqüentes aqueles pacientes cujos resultados dos exames de monitoramento possuíam data inferior a 30 dias de tratamento recebido pelo SUS ou que o primeiro exame de monitoramento obtido possuía data superior a 46 meses de tratamento (outliers).

O Teste t de Student foi utilizado para comparação de médias entre dois grupos de variáveis com distribuição normal, no caso de três grupos ou mais foi utilizado ANOVA. O Teste dos postos com sinais de Wilcoxon foi utilizado para comparar médias de dados não-paramétricos entre dois grupos relacionados. O Teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar médias de dados não-paramétricos entre dois grupos independentes, para três ou mais grupos foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis. Para a comparação de proporções foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Foram realizadas análises de regressão linear múltipla, após as análises de correlação, com a finalidade de se corrigir a influência de variáveis de confundimento ou dados basais na variável dependente de interesse. Foram considerados significativos resultados com probabilidade menor que 5% ($p < 0,05$) em todas as análises.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram analisados 515 prontuários ativos de pacientes cadastrados para medicamentos hipolipemiantes no Programa de Medicamentos do CEARF, disponíveis na Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste e na Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste. Deste total, 85 prontuários não possuíam exames de rotina de acompanhamento clínico (exames de monitoramento), oito prontuários possuíam os primeiros exames de monitoramento com data inferior a 30 dias do início do tratamento e cinco prontuários possuíam os primeiros exames de monitoramento após 46 meses de tratamento. Assim, dos 515 prontuários ativos de medicamentos que foram avaliados, foram considerados para o estudo 417 prontuários (FIGURA 6).

A caracterização socioeconômica foi realizada por meio de entrevista para os indivíduos que iniciaram o tratamento no ano de 2008 (item 4.1.2 Casuística e Métodos). Dos 90 pacientes entrevistados, 86 possuíam os primeiros exames de acompanhamento clínico (exames de monitoramento) realizados após 30 dias do início do tratamento e antes de 46 meses de tratamento.

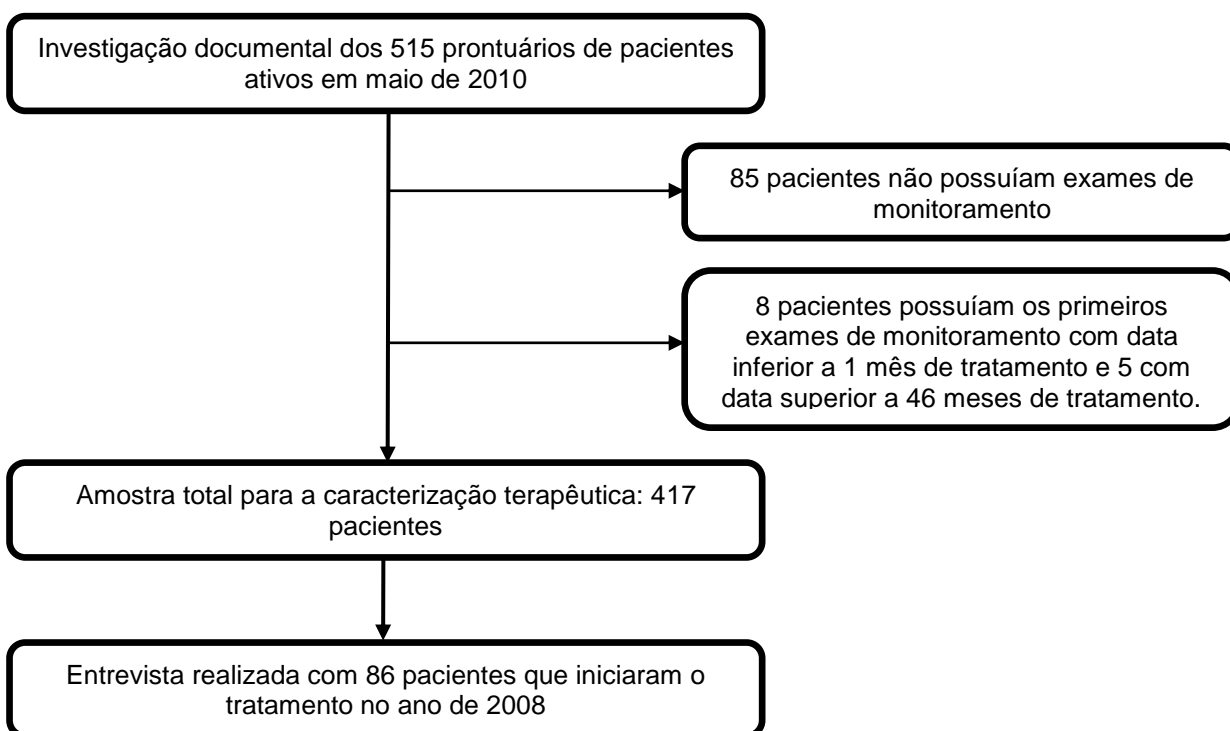


FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A pesquisa ocorreu nos 22 municípios do extremo oeste do estado de Santa Catarina (FIGURA 5). Foram registrados prontuários ativos de pacientes cadastrados para medicamentos hipolipemiantes no Programa de Medicamentos do CEAF em apenas 15 destes municípios. A TABELA 8 traz a descrição do número de pacientes cadastrados em cada município.

TABELA 8 - NÚMERO DE PACIENTES CADASTRADOS NOS MUNICÍPIOS DO EXTREMO OESTE DO ESTADO DE SANTA CATARINA

Município	n(%)
São Miguel do Oeste	216 (51,8)
Descanso	49 (11,8)
Iporã do Oeste	48 (11,5)
São José do Cedro	38 (9,1)
Riqueza	16 (3,8)
Paraíso	13 (3,1)
Guarujá do Sul	12 (2,9)
Palma Sola	9 (2,2)
Flor do Sertão	5 (1,2)
Barra Bonita	4 (1,0)
Bandeirante	2 (0,5)
Tunápolis	2 (0,5)
Anchieta	1 (0,2)
Princesa	1 (0,2)
Guaraciaba	1 (0,2)
Total	417 (100)

Dos 417 pacientes cadastrados no estudo, 259 indivíduos eram do gênero feminino (62,1%) e 158 indivíduos do gênero masculino (37,9%). Para o Índice de Massa Corporal (IMC), o qual relaciona peso com altura ao quadrado, foi obtido um valor médio de 28,1 kg/m² (DP: 4,6; mín. - máx.: 16,9 - 47,2 Kg/m²). As comorbidades mais frequentes para os dois gêneros foram a hipertensão e o *Diabetes mellitus*.

A grande maioria dos usuários fazia uso de medicamentos hipolipemiantes da classe das estatinas, sendo a sinvastatina 20 mg o mais prescrito. Quanto aos medicamentos da classe dos fibratos, o mais utilizado foi o ciprofibrato 100 mg.

A caracterização antropométrica, clínica e farmacoterapêutica dos pacientes cadastrados neste estudo está descrita na TABELA 9.

TABELA 9 - CARACTERIZAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, CLÍNICA E FARMACOTERAPÊUTICA DOS USUÁRIOS DE HIPOLIPEMIANTE EM ESTUDO

Variáveis de interesse	Total (n=417)	Masculino (n=158)	Feminino (n=259)	p entre gêneros
Idade (anos)	61 ± 11,5 (63; 18-84)	58 ± 11,9 (60, 23-82)	62 ± 10,9 (64, 18-84)	0,001^a
Peso (kg)	77 ± 14,3 (75; 41-149)	83 ± 14,5 (82; 50-149)	73 ± 12,9 (71; 41-116)	<0,001^a
Altura (m)	1,65 ± 0,09 (1,65; 1,45-1,96)	1,72 ± 0,07 (1,72; 1,51-1,96)	1,61 ± 0,07 (1,61; 1,45-1,94)	<0,001^a
Idade ≥ 65 anos	172 (41,2)	53 (33,5)	119 (45,9)	0,014^b
IMC (kg/m ²)				
Normopeso*	105 (25,2)	34 (21,5)	71 (27,4)	0,179 ^b
Sobrepeso*	185 (44,4)	81 (51,3)	104 (40,1)	0,027^b
Obesidade*	127 (30,4)	43 (27,2)	84 (32,4)	0,262 ^b
Comorbidades**				
Hipertensão	346 (83,0)	130 (82,3)	216 (83,4)	0,789 ^b
<i>Diabetes mellitus</i>	121 (29,0)	42 (26,6)	79 (30,5)	0,437 ^b
Doença Renal	6 (1,4)	3 (1,2)	3 (1,2)	0,677 ^b
Doença Hepática	3 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,4)	0,560 ^b
Hipotireoidismo	28 (6,7)	4 (2,5)	24 (9,3)	0,008^b
Obesidade	57 (13,7)	18 (11,4)	39 (15,1)	0,308 ^b
Hipolipemiante utilizado				
Sinvastatina				
10 mg	14 (3,4)	2 (1,3)	12 (4,6)	
20 mg	249 (59,7)	85 (53,8)	164 (63,3)	
40 mg	45 (10,8)	23 (14,6)	22 (8,5)	
60 mg	1 (0,2)	1 (0,6)	-	
80 mg	1 (0,2)	-	1 (0,4)	
Total	310 (74,3)	111(70,3)	199 (76,8)	0,165 ^b
Atorvastatina				
10 mg	37 (8,9)	14 (8,9)	23 (8,9)	
20 mg	33 (7,9)	11 (7,0)	22 (8,5)	
40 mg	5 (1,2)	4 (2,5)	1 (0,4)	
Total	75 (18,0)	29 (18,4)	46 (17,8)	0,896 ^b
Lovastatina				
20 mg	2 (0,5)	-	2 (0,8)	
Total	2 (0,5)		2 (0,8)	-
Ciprofibrato				
100 mg	14 (3,4)	10 (6,3)	4 (1,5)	
Total	14 (3,4)	10 (6,3)	4 (1,5)	0,011 ^b
Genfibrozila				
600 mg	6 (1,4)	2 (1,3)	4 (1,5)	
900 mg	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
1200 mg	3 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,4)	
Total	11 (2,6)	5 (3,2)	6 (2,3)	0,754 ^b
Bezafibrato				
200 mg	4 (1,0)	3 (1,9)	1 (0,4)	
400 mg	1 (0,2)	-	1 (0,4)	
Total	5 (1,2)	3 (1,9)	2 (0,8)	0,372 ^b

Os valores da variável de interesse idade, peso e altura estão apresentados em Média ± 1 Desvio Padrão e (Mediana; mín.-máx.). Para as outras variáveis de interesse os valores estão apresentados em n(%). As porcentagens referem-se às incidências em cada gênero. Diferença significativa entre gêneros p<0,05, grafadas em negrito. *Normopeso < 25 kg/m²; Sobrepeso ≥25<30 kg/m²; Obesidade ≥ 30 kg/m². **Comorbidades de acordo com registro no prontuário dos pacientes (presença/ausência).

Teste estatístico utilizado: ^a Teste U de Mann-Whitney; ^b Teste Exato de Fisher.

No decorrer do período analisado (janeiro de 2003 a maio de 2010) foi verificado um aumento do acesso aos medicamentos hipolipemiantes no Sistema Único de Saúde (FIGURA 7). A análise da prescrição de cada hipolipemiante no decorrer do período do estudo está demonstrada na FIGURA 8.

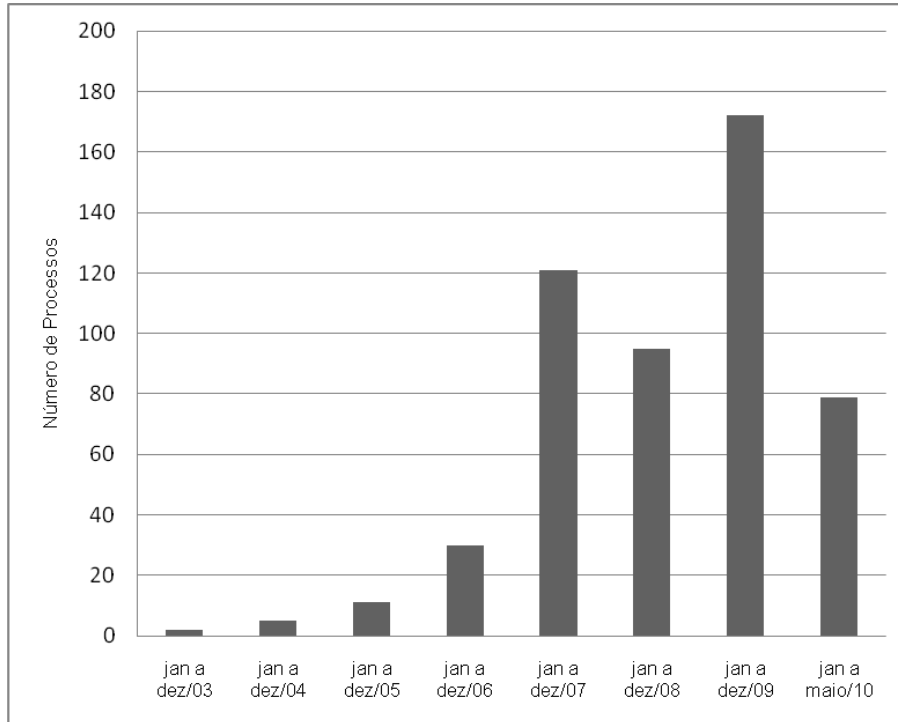


FIGURA 7 - ACESSO AOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES NO PERÍODO DA PESQUISA

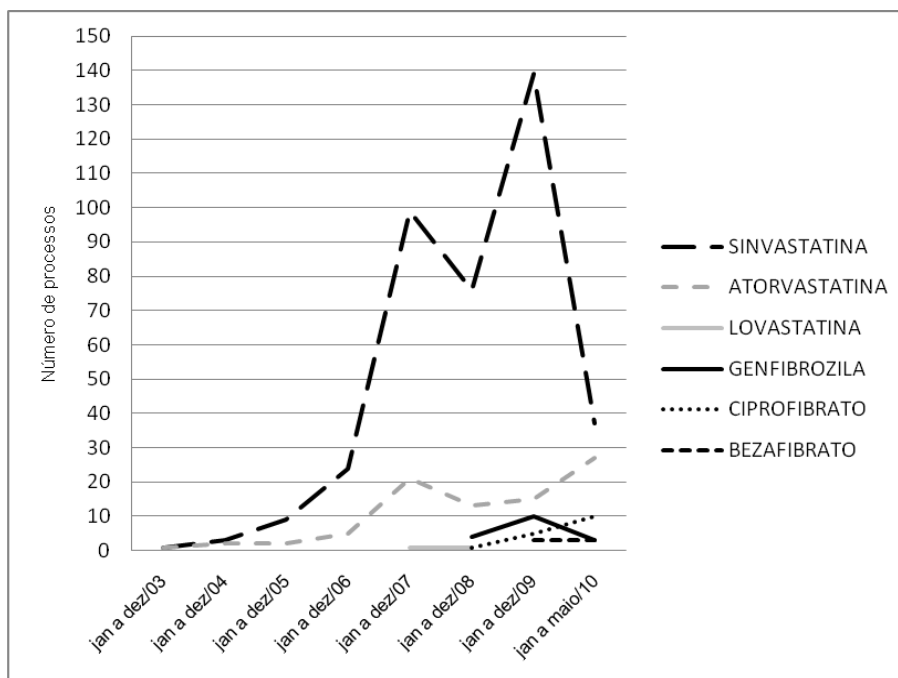


FIGURA 8 - FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO DOS HIPOLIPEMIANTES EM ESTUDO NO PERÍODO DA PESQUISA

A maior parte dos usuários (n= 410, 98,3%) apresentava regime hipolipemiante monoterapêutico, o restante (n=7, 1,7%) fazia uso de dois medicamentos hipolipemiantes simultaneamente. A TABELA 10 traz a descrição detalhada dos medicamentos hipolipemiantes usados simultaneamente.

TABELA 10 - ASSOCIAÇÃO DE MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES

Número de usuários	Hipolipemiantes utilizados
3	Sinvastatina 20 mg + Ciprofibrato 100 mg
2	Sinvastatina 20 mg + Bezafibrato 200 mg
1	Atorvastatina 10 mg + Bezafibrato 200 mg
1	Sinvastatina 40 mg + Bezafibrato 200 mg

Os 417 prontuários utilizados para este estudo foram avaliados também quanto ao Código Internacional de Doenças (CID-10) utilizado pelo prescritor como diagnóstico para cada paciente individualmente, conforme descrito na TABELA 11.

TABELA 11 - DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM O CID-10 DESCRITO PRONTUÁRIOS UTILIZADOS PARA O ESTUDO

Código	Descrição	Total (417)	Gênero masculino (158)	Gênero feminino (259)
E 78	Distúrbio do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias	32 (7,7)	12 (7,6)	20 (7,7)
E 78.0	Hipercolesterolemia pura	259 (61,9)	90 (57,0)	168 (64,9)
E 78.1	Hipergliceridemia pura	8 (1,9)	4 (2,5)	4 (1,5)
E 78.2	Hiperlipidemia mista	34 (8,2)	13 (8,2)	21 (8,1)
E 78.5	Hiperlipidemia não especificada	9 (2,2)	3 (1,9)	6 (2,3)
E 78.8	Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas	64 (15,3)	29 (18,4)	35 (13,5)
E 78.9	Distúrbio não especificado do metabolismo de lipoproteínas	1 (0,2)	-	1 (0,4)
I 10	Hipertensão essencial (primária)	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)
I 20.0	Angina instável	2 (0,5)	2 (1,3)	-
I 20.9	Angina pectoris, não especificada	1 (0,2)	-	1 (0,4)
I 65	Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais que não resultam em infarto cerebral	1 (0,2)	-	1 (0,4)
I 70	Aterosclerose	1 (0,2)	-	1 (0,4)
I 70.2	Aterosclerose das artérias das extremidades	2 (0,5)	2 (1,3)	-
Z 94.0	Rim transplantado	2 (0,5)	2 (1,3)	-

Os valores estão apresentados em n(%)

A TABELA 12 mostra a frequência de casos de acordo com esta classificação fenotípica ou bioquímica das dislipidemias antes do tratamento hipolipemiante.

TABELA 12 - CLASSIFICAÇÃO FENOTÍPICA DAS DISLIPIDEMIAS ANTES DO TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE

Classificação Fenotípica das Dislipidemias	Referência**	Total (n=417)	Masculino (n=158)	Feminino (n=259)	p entre gêneros
Hipercolesterolemia isolada	LDL-C \geq 160 mg/dL	48 (11,5)	18 (11,4)	30 (11,6)	0,083*
Hipertrigliceridemia isolada	TG \geq 150 mg/dL	135 (32,4)	51 (32,3)	84 (32,4)	0,005*
Hiperlipidemia mista	LDL-C \geq 160 mg/dL e TG \geq 150 mg/dL	93 (22,3)	29 (18,3)	64 (24,7)	<0,001*
HDL-C baixo	<40 mg/dL (homens)	-	54 (34,2)	-	-
	<50 mg/dL (mulheres)	-	-	131 (50,6)	-

Os valores estão apresentados em n(%). Diferença significativa entre gêneros $p < 0,05$.

Teste estatístico utilizado: * Teste Exato de Fisher.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007)

A caracterização da adesão ao tratamento hipolipemiante e o tempo decorrido entre o início do tratamento e os primeiros exames de monitoramento, cujos dados estão registrados nos prontuários, estão descritos na TABELA 13.

Foi verificado que existe diferença significativa na taxa de adesão ao tratamento $\geq 80\%$ entre os usuários com idade ≥ 65 anos e aqueles com idade < 65 anos ($p < 0,001$; Teste U de Mann-Whitney), sendo que os indivíduos com idade ≥ 65 anos foram mais aderentes ao tratamento hipolipemiante.

TABELA 13 - TAXA DE ADESÃO AO TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE NO PERÍODO DECORRIDO ENTRE O INÍCIO DO TRATAMENTO E O PRIMEIRO EXAME DE MONITORAMENTO

Variáveis de interesse	Total (n=417)	Masculino (n=158)	Feminino (n=259)	p entre gêneros
Taxa de adesão ao tratamento hipolipemiante				
≥80%	386 (92,6)	147 (93,0)	239 (92,2)	0,774 ^a
<80%	31 (7,4)	11 (6,9)	20 (7,7)	0,764 ^a
Adesão ≥ 80% ao tratamento hipolipemiante em pacientes com idade ≥ 65 anos (n=172)	163 (94,7)	51 (96,2)*	112 (94,1)*	0,026^a
Adesão ≥ 80% ao tratamento hipolipemiante em pacientes com idade < 65 anos (n=245)	223 (91,0)	96 (91,4)**	127 (90,7)**	0,020^a
Tempo médio (meses) entre a dosagem basal e a primeira determinação após o início da terapia hipolipemiante	8,3±8,1	7,9±8,4	8,6±7,8	0,147 ^a

Os valores de tempo médio estão apresentados em Média ± 1 Desvio Padrão. Para as outras variáveis de interesse, os valores estão apresentados em n(%). Diferença significativa entre gêneros p<0,05.

*total de indivíduos com idade≥65 anos do gênero masculino=53 e do gênero feminino=119.

**total de indivíduos com idade<65 anos do gênero masculino=105 e do gênero feminino=140.

Teste estatístico utilizado: ^a Teste U de Mann-Whitney.

O tempo total de tratamento, bem como a avaliação da adesão terapêutica durante todo o período está demonstrado na TABELA 14.

TABELA 14 - TAXA DE ADESÃO AO TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE NO PERÍODO TOTAL DE TRATAMENTO

Variáveis de interesse	Total (n=417)	Masculino (n=158)	Feminino (n=259)	p entre gêneros
Taxa de adesão ao tratamento hipolipemiante				
≥80%	344 (82,6)	129 (81,6)	215 (83,0)	1,000 ^a
<80%	73 (17,5)	29 (18,3)	44 (16,9)	0,722 ^a
Adesão ≥ 80% ao tratamento hipolipemiante em pacientes com idade ≥ 65 anos (n=172)	146 (84,9)	45 (84,9)*	101 (84,9)*	0,073 ^a
Adesão ≥ 80% ao tratamento hipolipemiante em pacientes com idade < 65 anos (n=245)	208 (84,9)	86 (81,9)**	122 (87,1)**	0,153 ^a
Tempo médio total de tratamento (meses)	19,7±14,9	18,2±15,6	20,6±14,4	0,015^a

Os valores de tempo médio estão apresentados em Média ± 1 Desvio Padrão. Para as outras variáveis de interesse, os valores estão apresentados em n(%). Diferença significativa entre gêneros p<0,05.

*total de indivíduos com idade≥65 anos do gênero masculino=53 e do gênero feminino=119.

**total de indivíduos com idade<65 anos do gênero masculino=105 e do gênero feminino=140.

Teste estatístico utilizado: ^a Teste U de Mann-Whitney.

Foi comparada a adesão no período decorrido do início do tratamento e o primeiro exame de monitoramento com a adesão no tempo total de tratamento. Foi verificado que, tanto para o total de pacientes (n=417) quanto para os grupos de pacientes com idade ≥ 65 anos ou com idade < 65 anos, o número de pacientes que obteve adesão ≥ 80% reduziu significativamente (p<0,001; Teste dos postos com sinais de Wilcoxon) no tempo total de tratamento (para o total de pacientes: 386 pacientes vs 344 pacientes; pacientes com idade ≥ 65 anos: 163 vs 146; pacientes com idade < 65 anos: 223 vs 208).

Nem todos os pacientes cadastrados realizaram exames de monitoramento periodicamente durante o tratamento farmacológico, sendo observado no decorrer do tempo, uma redução no número de registros de exames de acompanhamento. O primeiro exame de monitoramento foi realizado por 158 homens; o segundo exame de monitoramento foi realizado por 61 homens; o terceiro por 19 homens e o quarto por 9 homens. Para o gênero feminino, 259 mulheres realizaram o primeiro exame de monitoramento; 104 realizaram o segundo exame de monitoramento; 47 o

terceiro e 27 realizaram o quarto. Tendo em vista que o número de pacientes que realizou o acompanhamento laboratorial diminuiu durante o tempo de tratamento, foi avaliada a evolução dos parâmetros laboratoriais e dos índices de risco aterogênico (Castelli I (CT/HDL-C); Castelli II (LDL-C/HDL-C); log TG/HDL-C) somente no período decorrente entre os exames clínicos iniciais e os primeiros exames clínicos de monitoramento após o início do tratamento (n total = 417). Os valores estão apresentados nas TABELAS 15 e 16.

TABELA 15 - CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS EM ESTUDO NO INÍCIO DO TRATAMENTO E DOS PRIMEIROS EXAMES LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO (n=417)

Variáveis de interesse	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Colesterol Total (mg/dL)	236,2±51,9 (n=376)	202,5±45,6 (n=376)	<0,001 ^b
LDL-Colesterol (mg/dL)	149,3±50,2 (n=291)	120,1±41,3 (n=291)	<0,001 ^b
HDL –Colesterol (mg/dL)	48,7±13,3 (n=321)	50,7±13,6 (n=321)	<0,001 ^b
Triglicerídeos (mg/dL)	210,2±154,5 (n=369)	179,9±145,8 (n=369)	<0,001 ^b
Alanina Aminotransferase (U/L)	24,7±12,0 (n=109)	22,6±10,7 (n=109)	0,067 ^b
Aspartato Aminotransferase (U/L)	24,5±9,9 (n=114)	24,2±11,6 (n=114)	0,373 ^b
Creatinofosfoquinase (U/L)	154,0±118,5 (n=43)	175,0±136,8 (n=143)	0,271 ^b
Hormônio Tireoestimulante (μU/mL)	3,49±6,58 (n=68)	2,82±2,78 (n=68)	0,886 ^b
Tetraiodotironina Livre (ng/dL)	0,86±0,15 (n=11)	0,76±0,13 (n=11)	0,028 ^b
Hemoglobina Glicada (%)	9,5±0,9 (n=6)	9,1±1,7 (n=6)	0,553 ^a
Glicose em Jejum (mg/dL)	111,1±50,4 (n=126)	106,9±41,6 (n=126)	0,175 ^b
Creatinina (mg/dL)	1,2±1,1 (n=64)	1,1±0,5 (n=64)	0,587 ^b

Os valores estão apresentados em Média±Desvio Padrão. Diferença significativa p<0,05. Teste estatístico utilizado: ^aTeste t de Student; ^bTeste dos postos com sinais de Wilcoxon.

TABELA 16 - AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE RISCO ATEROGÊNICO NO INÍCIO DO TRATAMENTO E APÓS OS PRIMEIROS EXAMES LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO (n=417)

Variáveis de interesse	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Castelli I (CT/HDL-C)	5,2±1,9 (n=321)	4,1±1,7 (n=321)	<0,001 ^a
Castelli II (LDL-C/HDL-C)	3,1±1,7 (n=291)	2,4±1,3 (n=291)	<0,001 ^a
log TG/HDL-C	0,6±0,3 (n=321)	0,5±0,3 (n=321)	<0,001 ^a
Não-HDL-C (CT - HDL-C)	188,7±52,4 (n=321)	158,5±50,6 (n=321)	<0,001 ^a

Os valores estão apresentados em Média±Desvio Padrão. Diferença significativa p<0,05. Teste estatístico utilizado: ^aTeste dos postos com sinais de Wilcoxon.

Foi possível verificar que em média, as concentrações séricas de CT, LDL-C, HDL-C, TG, T4 Livre e os índices de risco aterogênico após o tratamento foram significativamente inferiores quando comparadas às concentrações séricas do início do tratamento (p<0,05). Já as concentrações séricas de ALT, AST, CK, TSH, Glicose, HbA1c e Creatinina, em média, não apresentaram diferenças significativas no mesmo período (p>0,05). Os dados estão apresentados nas TABELAS 15 e 16.

Foram realizadas as análises de Regressão Linear Múltipla com a finalidade de investigar quais as variáveis independentes interferiram (p<0,05) nas porcentagens de redução do CT, LDL-C e TG e na porcentagem de aumento do HDL-C. Nesta análise, o coeficiente de regressão (Beta) explica os comportamentos das variáveis envolvidas, ou seja, reflete as mudanças ocorridas nas variáveis dependentes em decorrência da interferência de cada fator. O coeficiente de determinação (R²) reflete a porcentagem de variação explicada pelo conjunto de variáveis independentes (CORRAR *et al.*, 2009, p. 172; FIELD, 2009, p. 170). Os dados foram ajustados para gênero, idade, concentrações basais dos parâmetros clínicos citados, tempo de tratamento, tipo e dose do medicamento hipolipemiante utilizado e taxa de adesão. Os resultados desta análise estão demonstrados na TABELA 17.

TABELA 17 - ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DAS PORCENTAGENS DE REDUÇÃO OBSERVADAS PARA CT, LDL-C, TG E DA PORCENTAGEM DE AUMENTO OBSERVADO PARA HDL-C (n=417)

	% Redução CT R ² =0,277		% Redução LDL-C R ² =0,258		% Redução TG R ² =0,093		% Aumento HDL-C R ² =0,236	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
Idade	0,093	0,049	ns	ns	ns	ns	-0,119	0,020
Concentração basal de cada parâmetro	0,523	<0,001	0,489	<0,001	0,287	<0,001	-0,475	<0,001
Tempo de tratamento	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Medicamento e dose	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,100	0,046
Gênero	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,143	0,006
Taxa de adesão	0,099	0,027	0,120	0,020	ns	ns	ns	ns

*A correlação é significativa p<0,05. ns = não significativo.

Variáveis dependentes = % redução CT; % redução LDL-C; % redução TG; % aumento HDL-C.

Variáveis independentes = idade; dosagem basal de cada parâmetro; tempo de tratamento; medicamento e dose; gênero; adesão.

Coefficiente de regressão (Beta) = reflete as mudanças ocorridas nas variáveis dependentes em decorrência da interferência de cada fator.

Coefficiente de determinação (R²) = reflete a porcentagem de variação explicada pelo conjunto de variáveis independentes.

5.1.2 Diferenças observadas no perfil lipídico para o gênero masculino

Os valores das concentrações séricas do perfil lipídico e os valores dos índices de risco aterogênico para o gênero masculino no pré-tratamento e pós-tratamento estão apresentados na TABELA 18.

TABELA 18 - CONCENTRAÇÕES DO PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICES DE RISCO ATEROGÊNICO PARA O GÊNERO MASCULINO NO PERÍODO ENTRE O INÍCIO DO TRATAMENTO E OS PRIMEIROS EXAMES LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO (n=158)

Variáveis de interesse	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Colesterol Total (mg/dL)	230,9±56,2 (n=142)	200,9±51,0 (n=142)	<0,001 ^a
LDL-Colesterol (mg/dL)	148,3±54,9 (n=105)	121,2±47,8 (n=105)	<0,001 ^a
HDL-Colesterol (mg/dL)	45,1±13,0 (n=118)	46,4±11,8 (n=118)	0,122 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	235,7±204,7 (n=142)	193,5±186,0 (n=142)	0,001 ^a
Castelli I (CT/HDL-C)	5,4±2,2 (n=118)	4,4±1,8 (n=118)	<0,001 ^a
Castelli II (LDL-C/HDL-C)	3,3±2,0 (n=105)	2,7±1,6 (n=105)	<0,001 ^a
log TG/HDL-C	0,6±0,3 (n=115)	0,5±0,3 (n=115)	0,001 ^a
Não-HDL-C (CT - HDL-C)	187,7±58,8 (n=118)	160,4±54,5 (n=118)	<0,001 ^b

Os valores estão apresentados em Média±Desvio Padrão. *Diferença significativa p<0,05. Teste estatístico utilizado: ^aTeste dos postos com sinais de Wilcoxon. ^bTeste t de Student.

5.1.3 Diferenças observadas no perfil lipídico para o gênero feminino

Os valores das concentrações séricas do perfil lipídico e os valores dos índices de risco aterogênico para o gênero feminino no pré-tratamento e pós-tratamento estão apresentados na TABELA 19.

TABELA 19 - CONCENTRAÇÕES DO PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICES DE RISCO ATEROGÊNICO PARA O GÊNERO FEMININO NO PERÍODO ENTRE O INÍCIO DO TRATAMENTO E OS PRIMEIROS EXAMES CLÍNICOS DE MONITORAMENTO APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO (n=259)

Variáveis de interesse	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Colesterol Total (mg/dL)	239,5±49,0 (n=234)	203,5±42,1 (n=234)	<0,001 ^a
LDL-Colesterol (mg/dL)	149,9±47,5 (n=186)	119,5±37,2 (n=186)	<0,001 ^a
HDL-Colesterol (mg/dL)	50,7±13,0 (n=203)	53,3±13,9 (n=203)	0,003 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	194,2±109,8 (n=227)	171,4±113,3 (n=227)	<0,001 ^a
Castelli I (CT/HDL-C)	4,9±1,8 (n=203)	3,8±1,6 (n=203)	<0,001 ^a
Castelli II (LDL-C/HDL-C)	3,0±1,5 (n=186)	2,2±1,1 (n=186)	<0,001 ^a
log TG/HDL-C	0,5±0,3 (n=203)	0,4±0,3 (n=203)	<0,001 ^b
Não-HDL-C (CT - HDL-C)	189,3±48,2 (n=203)	157,3±48,0 (n=203)	<0,001 ^a

Os valores estão apresentados em Média±Desvio Padrão. *Diferença significativa p<0,05. Teste estatístico utilizado: ^aTeste dos postos com sinais de Wilcoxon. ^bTeste t de Student.

5.1.4 Diferenças entre gêneros observadas no perfil lipídico

A comparação do perfil lipídico entre os gêneros masculino e feminino no pré e pós-tratamento está apresentada na TABELA 20. De acordo com os dados apresentados, é possível verificar que o HDL-C do gênero feminino apresenta valor médio significativamente superior ao gênero masculino tanto no pré-tratamento quanto no pós-tratamento.

TABELA 20 - COMPARAÇÕES DO PERFIL LIPÍDICO ENTRE OS GÊNEROS MASCULINO E FEMININO

Variáveis de interesse (mg/dL)	<u>Pré-tratamento</u>			<u>Pós-tratamento</u>		
	Masculino	Feminino	p	Masculino	Feminino	p
CT	230,9±56,2 (n=142)	239,5±49,0 (n=234)	0,273 ^a	200,9±51,0 (n=142)	203,5±42,1 (n=234)	0,413 ^a
LDL-C	148,3±54,9 (n=105)	149,9±47,5 (n=186)	0,063 ^a	121,2±47,8 (n=105)	119,5±37,2 (n=186)	0,349 ^a
HDL-C	45,1±13,0 (n=118)	50,7±13,0 (n=203)	<0,001^a	46,4±11,8 (n=118)	53,3±13,9 (n=203)	<0,001^a
TG	235,7±204,7 (n=142)	194,2±109,8 (n=227)	0,213 ^a	193,5±186,0 (n=142)	171,4±113,3 (n=227)	0,630 ^a

Os valores estão apresentados em Média±Desvio Padrão. *Diferença significativa p<0,05. Teste estatístico utilizado: ^a Teste U de Mann-Whitney.

5.1.5 Efetividade terapêutica dos hipolipemiantes

O controle dos lipídios plasmáticos foi avaliado com base nas concentrações séricas de CT, LDL-C, HDL-C e TG obtidos no pré-tratamento e no primeiro exame de monitoramento após o uso do medicamento (TABELA 21).

Foi possível verificar aumento significativo ($p < 0,001$; Teste Exato de Fisher) do número de pacientes controlados para as concentrações séricas de CT, LDL-C e TG após o tratamento hipolipemiante. Já para as concentrações séricas de HDL-C, para os dois gêneros, não houve diferenças significativas (valor-p para o gênero masculino=0,886 e valor-p para o gênero feminino=0,147; Teste Exato de Fisher).

TABELA 21 - FREQUÊNCIA DE PACIENTES COM BOM CONTROLE NO PRÉ-TRATAMENTO E APÓS OS PRIMEIROS EXAMES LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO

	Variáveis de interesse	Referência	Pacientes controlados total	Pacientes controlados masculino	Pacientes controlados feminino	p entre gêneros
Pré-tratamento	CT	<200 mg/dL*	106/376 (28,2)	45/142 (31,7)	61/234 (26,1)	0,297 ^a
	LDL-C	<100 mg/dL*	55/291 (18,9)	25/105 (23,8)	30/186 (16,1)	0,829 ^a
		<130 mg/dL*	147/291 (50,5)	57/105 (54,3)	90/186 (48,4)	0,437 ^a
	HDL-C	≥40 mg/dL (homens)**	-	98/118 (83,0)	-	0,039 ^a
		≥50 mg/dL (mulheres)	-	-	125/203 (61,6)	
	TG	<150 mg/dL*	162/369 (43,9)	61/142 (43,0)	101/227 (44,5)	0,514 ^a
Pós-tratamento	CT	<200 mg/dL*	207/376 (55,0)	79/142 (55,6)	128/234 (54,7)	0,915 ^a
	LDL-C	<100 mg/dL*	108/291 (37,1)	43/105 (40,9)	65/186 (34,9)	0,625 ^a
		<130 mg/dL*	198/291 (68,0)	68/105 (64,8)	130/186 (69,9)	0,679 ^a
	HDL-C	≥40 mg/dL (homens)**	-	87/118 (73,7)	-	0,026 ^a
		≥50 mg/dL (mulheres)	-	-	121/203 (59,6)	
	TG	<150 mg/dL*	200/369 (54,2)	75/142 (52,8)	125/227 (55,1)	0,669 ^a

Os valores estão apresentados em n(%). Diferença significativa entre gêneros p<0,05.

Teste estatístico utilizado: ^a Teste Exato de Fisher.

*METAS DO CONTROLE LIPÊMICO SEGUNDO SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2001).

**META TERAPÊUTICA PREVENTIVA SEGUNDO SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007).

A porcentagem de redução obtida para CT, LDL-C e TG bem como a porcentagem de aumento do HDL-C, foram avaliadas de acordo com o hipolipemiante utilizado. Esta avaliação foi realizada somente para os medicamentos e dosagens mais prescritos. Os resultados obtidos estão expressos na FIGURA 9.

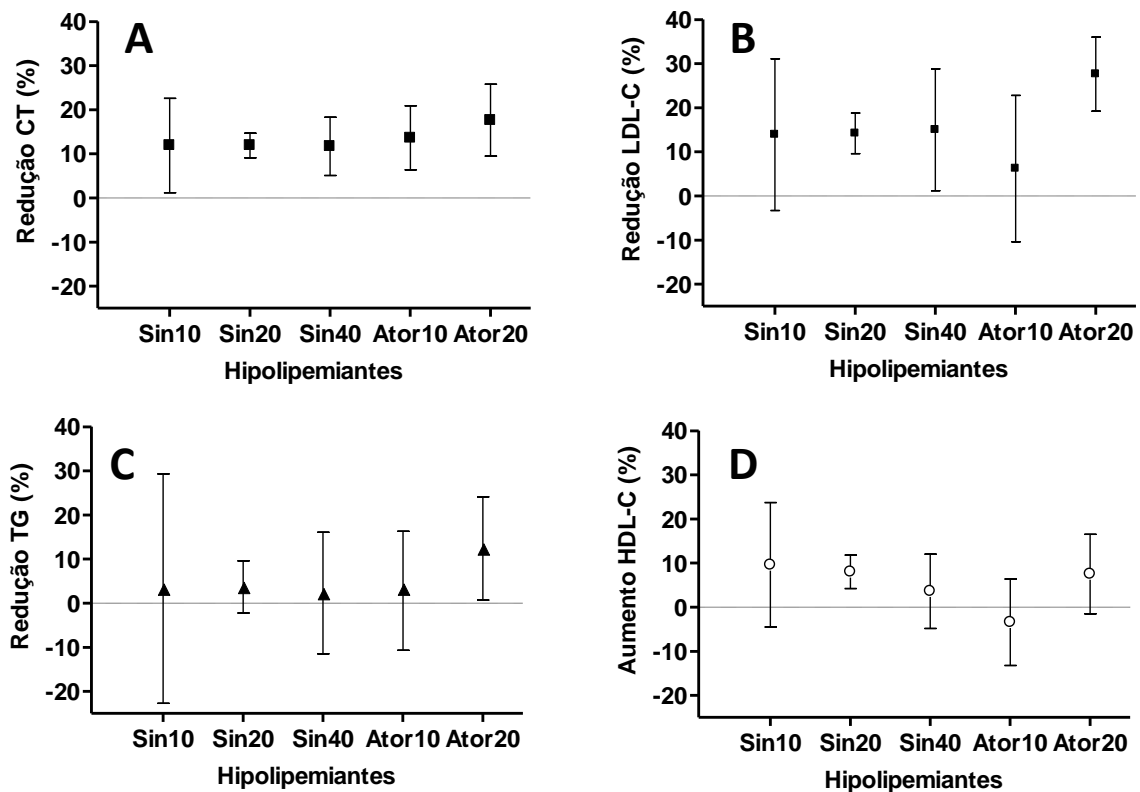


FIGURA 9 - VARIAÇÃO NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO PERFIL LIPÍDICO APÓS TRATAMENTO COM HIPOLIPEMIANTES EM DIFERENTES DOSAGENS.

Os valores representam as médias de redução ou aumento porcentual dos analitos e as barras verticais 95% do intervalo de confiança, quando comparados os resultados do perfil lipídico antes e após o tratamento hipolipemiante. Tamanho amostral 417 indivíduos. A linha pontilhada (zero) indica ausência de alteração após o tratamento.

Figura 9 A. Redução na concentração sérica do colesterol total (CT).

Figura 9 B. Redução na concentração do colesterol da fração LDL (LDL-C).

Figura 9 C. Redução na concentração dos triglicerídeos (TG).

Figura 9 D. Aumento na concentração do colesterol na fração HDL (HDL-C).

Hipolipemiantes: sinvastatina 10 mg (Sin10), sinvastatina 20 mg (Sin20), sinvastatina 40 mg (Sin40), atorvastatina 10 mg (Ator10) e atorvastatina 20 mg (Ator20).

A FIGURA 10 ilustra a relação entre a porcentagem de adesão ao tratamento hipolipemiante e a redução obtida para o CT e para o LDL-C, no período entre o início do tratamento e os primeiros exames clínicos de monitoramento após o início do tratamento para os pacientes do estudo.

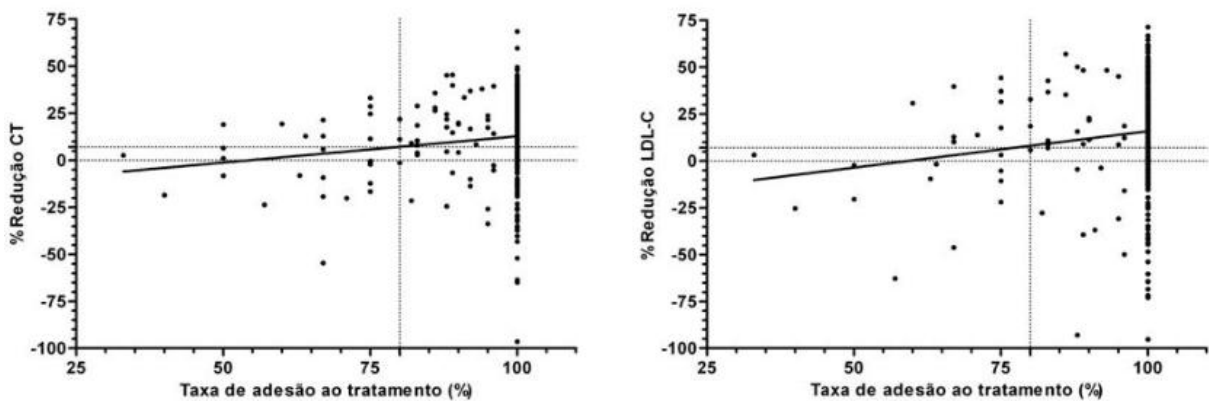


FIGURA 10 - PORCENTAGEM DE REDUÇÃO DO CT E LDL-C DE ACORDO COM A TAXA DE ADESÃO AO TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE, NO PERÍODO ENTRE O INÍCIO DO TRATAMENTO E OS PRIMEIROS EXAMES CLÍNICOS DE MONITORAMENTO APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO.

Os pontos representam a redução porcentual dos analitos em relação a taxa de adesão ao tratamento hipolipemiante. Tamanho amostral 417 indivíduos.

Figura 10 A. Redução na concentração sérica do colesterol total (CT). A linha pontilhada horizontal (zero) indica ausência de alteração após o tratamento. A linha pontilhada horizontal (7%) indica a redução do CT obtida para taxa de adesão entre 55-80%. A linha pontilhada vertical indica 80% de taxa de adesão (*cut-off value*).

Figura 10 B. Redução na concentração do colesterol da fração LDL (LDL-C). A linha pontilhada horizontal (zero) indica ausência de alteração após o tratamento. A linha pontilhada horizontal (7%) indica a redução do LDL-C obtida para taxa de adesão entre 60-80%. A linha pontilhada vertical indica 80% de taxa de adesão (*cut-off value*).

5.2 CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA DOS PACIENTES ENTREVISTADOS

O número total (n) de pacientes entrevistados foi 86. Os pacientes eram predominantemente do gênero feminino, aposentados e apresentavam ensino fundamental incompleto. A renda familiar da maior parte dos entrevistados não superou três salários mínimos. Quanto a origem, 83,7% eram euro-brasileiros e 84,9% consideraram-se brancos. Na TABELA 22 encontram-se os dados da caracterização socioeconômica dos pacientes entrevistados.

Entre os 86 pacientes entrevistados, 69 não eram fumantes e nunca haviam fumado (80,2%) e 17 pacientes já haviam fumado (19,8%), sendo o cigarro o tipo de tabaco consumido. Destes 17 pacientes, somente 2 ainda mantinham o hábito do tabagismo, os demais haviam parado há aproximadamente 13 anos em média (DP 12,9). O índice de anos-maço para os pacientes entrevistados foi em média de 31,9 anos-maço (DP: 28,2; mín.- máx.: 0,5 - 90 anos x maço).

No grupo entrevistado (n=86) foi verificado que a origem, a etnia, a história familiar e tabagismo não afetaram significativamente ($p>0,05$) os desfechos observados para o CT, LDL-C, HDL-C e TG.

Entre os 86 pacientes entrevistados, somente 10 (11,6%) pacientes relataram reações adversas. Os usuários de sinvastatina foram os que mais relataram queixas, sendo o principal relato dor muscular, seguido de cefaléia e dor no estômago. Os usuários de ciprofibrato e lovastatina não relataram reações adversas. A TABELA 23 mostra a relação do hipolipemiante utilizado com as reações adversas relatadas pelos pacientes.

TABELA 22 - CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONOMICA DOS PACIENTES ENTREVISTADOS (n=86)

Variáveis de interesse	n (%)
Gênero	
Masculino	28 (32,6)
Feminino	58 (67,4)
Escolaridade	
Analfabetos	12 (14)
Fundamental incompleto	55 (64)
Fundamental completo	0
Médio incompleto	1 (1,2)
Médio completo	12 (14)
Superior incompleto	4 (4,7)
Superior completo	1 (1,2)
Pós-graduação	1 (1,2)
Ocupação Principal	
Aposentados	61 (70,9)
Trabalhadores	25 (29,1)
Renda Familiar	
Abaixo de R\$ 255,00	0
Entre R\$ 256,00 e R\$ 510,00	4 (4,7)
Entre R\$ 511,00 e R\$ 1020,00	27 (31,4)
Entre R\$ 1021,00 e R\$ 1530,00	24 (27,9)
Entre R\$ 1531,00 e R\$ 2550,00	23 (26,7)
Entre R\$ 2551,00 e R\$ 5100,00	4 (4,7)
Entre R\$ 5101,00 e R\$ 10.200,00	4 (4,7)
Superior a R\$ 10.201,00	0
Origem	
Italiana	42 (48,8)
Alemã	30 (34,9)
Brasileira	14 (16,3)
Polonesa	0
História Familiar de DCV	
Presente	49 (57,0)
Ausente	37 (43,0)
Etnia	
Branco	73 (84,9)
Negro	9 (10,5)
Pardo	4 (4,7)
Amarelo	0
Número de Consultas Realizadas no Último Ano	
Uma consulta	72 (83,7)
Duas consultas	14 (16,3)
Reações adversas	
Ausentes	76 (88,4)
Presentes	10 (11,6)
Dor muscular	7 (70)
Dor estômago	3 (30)
Diarréia	2 (20)
Azia	1 (10)
Constipação	2 (20)
Cefaléia	2 (20)

TABELA 23 - RELAÇÃO ENTRE O HIPOLIPEMIANTE UTILIZADO E AS REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS PELOS USUÁRIOS (n=86)

Variáveis de interesse	Frequência de uso do hipolipemiante (n=86)	Reações adversas (n=10)					
		<u>Dor muscular</u>	<u>Dor estômago</u>	<u>Diarréia</u>	<u>Azia</u>	<u>Constipação</u>	<u>Cefaléia</u>
Hipolipemiante							
Sinvastatina							
10 mg	4	1 (10)					
20 mg	53	5 (50)	2 (20)		1 (10)	1 (10)	2 (20)
40 mg	12			1 (10)			
Total	69 (80,2)						
Atorvastatina							
10 mg	6		1 (10)	1 (10)			
20 mg	5					1 (10)	
40 mg	1						
Total	12 (14,0)						
Lovastatina							
20 mg	1						
Total	1 (1,2)						
Ciprofibrato							
100 mg	1						
Total	1 (1,2)						
Genfibrozila							
600 mg	3	1(10)					
Total	3 (3,5)						

Os valores estão apresentados em n(%)

6 DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos descritos pelo Ministério da Saúde demonstraram que no Brasil as doenças do aparelho circulatório figuram como a principal causa de mortalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). As informações obtidas para os municípios da região extremo oeste do estado de Santa Catarina corroboraram com essa estatística.

Inúmeros trabalhos publicados avaliaram o impacto dos fatores de risco na manifestação das DCV em diversas populações. A dislipidemia afeta grande parte da população adulta de países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo considerada um fator de risco modificável e, portanto, um alvo potencial da terapêutica farmacológica, tendo por objetivo reduzir a incidência e prevenir a ocorrência das DCV.

Na saúde pública do Brasil, as diretrizes do SUS evidenciam as ações de prevenção como estratégia prioritária nos serviços, bem como a utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades e orientação programática na prestação de serviços de assistência à saúde da população (BRASIL, 1990). A detecção precoce da dislipidemia e a utilização da terapêutica adequada promovem a redução da gravidade dos eventos associados ao processo, sendo, portanto elementos fundamentais na elaboração de políticas públicas para o sistema de saúde.

Na região extremo oeste do estado de Santa Catarina não há dados publicados quanto a efetividade dos protocolos de tratamento farmacológico oferecidos pelo SUS na redução dos biomarcadores para DCV. Acreditamos que nosso estudo deve contribuir para o conhecimento das características desta população e para o planejamento de ações e implementação dos programas públicos de saúde.

6.1 AMOSTRA

O tratamento da dislipidemia, em caráter nacional, foi inserido no SUS a partir de 2002 com a disponibilização das estatinas e posteriormente (2006) dos fibratos. O fornecimento de todos os medicamentos destas classes terapêuticas, até maio de 2010, estava vinculado à solicitação médica mediante o preenchimento do

processo administrativo de medicamento excepcional (atual Programa de Medicamentos do CEAF) para cada paciente individualmente. A falta de profissionais qualificados para as atividades da assistência farmacêutica na região em estudo, bem como as dificuldades relatadas pela equipe médica em aderir à sistemática do preenchimento dos formulários do processo administrativo contribuíram para o pequeno acesso aos hipolipemiantes no período referente aos anos de 2003 a 2005 (FIGURAS 7 e 8).

Além disso, cabe ressaltar a dificuldade vislumbrada por alguns serviços no cumprimento do PCDT quanto aos exames clínicos de solicitação e monitorização dos medicamentos hipolipemiantes. Muitos serviços de saúde justificaram a pequena adesão ao protocolo pela dificuldade em financiar todas as dosagens séricas exigidas no pré-tratamento para a inclusão do paciente no programa, além daquelas exigidas trimestralmente no primeiro ano de tratamento e semestralmente no segundo ano de tratamento. Outros fatores de alegação à baixa adesão ao protocolo foram justificados pela demora no retorno do deferimento do processo de solicitação de medicamento, retardando o início da terapia, bem como as faltas de medicamento durante o tratamento, em decorrência das falhas no abastecimento, prejudicando o resultado final esperado. Na região da abrangência do estudo, esse fato foi vivenciado em vários casos, resultando em até seis meses de carência de abastecimento principalmente nos primeiros anos da vigência do protocolo. Assim, os serviços de saúde de alguns municípios da abrangência do estudo optaram em financiar com recurso próprio o fornecimento dos medicamentos hipolipemiantes, o que justifica os dados obtidos na TABELA 8, ou seja, dos 22 municípios do extremo oeste do estado de Santa Catarina foram registrados prontuários ativos de pacientes cadastrados para medicamentos hipolipemiantes no Programa de Medicamentos do CEAF em apenas 15 destes municípios.

6.2 GÊNERO E IDADE

A idade e o gênero são fatores de risco não modificáveis para a DCV (WARD *et al.*, 2007).

A maioria dos pacientes participantes do estudo era do gênero feminino (62,1%). A média de idade dos pacientes foi de 61 anos (DP:11,5). Entre os gêneros, as mulheres apresentaram idade significativamente superior aos homens

($62 \pm 10,9$ vs $58 \pm 11,9$, anos, $p < 0,001$), sendo que 45,9% das mulheres apresentaram idade ≥ 65 anos (TABELA 9).

De acordo com o estudo publicado pela American Heart Association (2011), as mulheres com idade entre 45 e 54 anos estão duas vezes mais propensas que os homens em apresentar infarto e possuem quatro vezes mais chances quando comparadas com outras mulheres com idade entre 35 e 44 anos. Um estudo realizado por Löfmark e Hammarström (2007) na Suécia, demonstrou que mulheres com idade mais avançada, acima de 75 anos, possuem risco cardiovascular cerca de 50% superior comparado aos homens. Até a década de 80 as DCV em mulheres eram subestimadas, sendo consideradas doenças prevalentes no gênero masculino. Atualmente as DCV nas mulheres ampliaram os problemas de saúde pública (PETREA *et al.*, 2009; VILLABLANCA *et al.*, 2010; SOLIMENE, 2010). Os dados descritos por Petrea e colaboradores (2009), com base no Estudo de Framingham, demonstraram que mulheres com idade superior a 85 anos possuem maior risco de desenvolver um infarto quando comparadas com homens nas mesmas condições. Outro fator relevante nas mulheres é a menopausa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011). Com a chegada desta fase, as taxas de estrógeno caem. O estrógeno possui ação antioxidante, promove a redução do LDL-C e aumento de HDL-C. A redução nos seus níveis acarreta maior risco de DCV (BARROS e MARTINEZ, 1995; VILLABLANCA *et al.*, 2010). Assim, a maior expectativa de vida das mulheres, associada ao aumento das chances de DCV com o avanço da idade, as tornam um grupo mais suscetível às DCV que os homens.

6.3 PESO, ALTURA E IMC

O IMC médio de $28,1 \text{ kg/m}^2$ (DP: 4,9) para o gênero feminino e de 28 kg/m^2 (DP: 4,0) para o gênero masculino bem como a frequência de 74,8% dos pacientes com sobrepeso ou obesidade (TABELA 9) refletem uma tendência da população mundial. O sobrepeso e/ou obesidade podem aumentar o risco para DCV em 21% nos homens e em 20% nas mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Além disso, o estudo de Framingham mostrou a correlação direta do IMC com a doença coronariana (HUBERT *et al.*, 1983).

No grupo em estudo foi verificado que a frequência de homens (51,3%) com sobrepeso foi significativamente superior ao gênero feminino (40,1%) (TABELA 9) em discordância com os resultados obtidos por González-Juanatey e colaboradores (2011), na Espanha, em estudo envolvendo 3.710 usuários de estatinas em que o gênero feminino apresentou maior prevalência de obesidade e síndrome metabólica. A obesidade também prevaleceu entre as mulheres em estudo realizado no grupo de 516 idosos inscritos no serviço de geriatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ALENCAR *et al.*, 2000).

6.4 COMORBIDADES

As comorbidades foram quantificadas (presença/ausência) de acordo com o registro nos prontuários. A HAS e a DM2 foram as mais frequentes, seguindo-se a obesidade, hipotireoidismo, doença renal e doença hepática, respectivamente (TABELA 9).

De acordo com o descrito pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (2010), na faixa etária 60-69 anos há prevalência de HAS em mais de 50% dos casos. Na população em estudo, cuja média de idade foi 61 anos, foi verificado que a HAS foi diagnosticada em 83% dos indivíduos, não havendo diferença significativa entre os gêneros. A avaliação da HAS em 1.717 indivíduos em São José do Rio Preto-SP identificou esta patologia em 25,2% desta população com idade média de 53,8 anos (CESARINO *et al.*, 2008). No estudo desenvolvido por González-Juanatey e colaboradores (2011), 69% dos indivíduos usuários de estatina, com idade média de 64,8 anos, apresentaram hipertensão. Ficou demonstrada a alta incidência de HAS na amostra estudada em relação aos demais estudos relatados. A hipertensão está associada com a redução na expectativa de vida em cerca de 5,1 anos para homens e 4,9 anos para mulheres, bem como com o aumento na incidência de DCV nos dois gêneros (FRANCO *et al.*, 2005).

A DM 2 teve predomínio em 29% (n=121) dos pacientes deste estudo, não havendo diferenças significativas entre os gêneros. González-Juanatey e colaboradores (2011) verificaram a presença de DM em 39% dos pacientes elencados para seu estudo. Na amostra avaliada por Moreira *et al.* (2006) aproximadamente 20% dos pacientes apresentavam DM associada a DCV. A DM é um dos mais importantes fatores de risco para o AVC isquêmico em todas as faixas

etárias, sendo estimado que aproximadamente 25% da incidência dos AVC isquêmicos devem-se unicamente ao desenvolvimento desta doença ou a sua associação com a HAS (KISSELA *et al.*, 2005).

A presença de dislipidemia em portadores de DM 2 tem sido explicada pela resistência à insulina. Em situações de normalidade, a lipase sensível a hormônio no tecido adiposo é inibida pela presença da insulina. Quando há resistência à insulina, a lipólise não é completamente suprimida e ocorre um fluxo de ácidos graxos não esterificados do tecido adiposo ao fígado, o que estimula a síntese hepática de TG e produção de VLDL. A hipertrigliceridemia é normalmente associada com uma baixa concentração de HDL-C, pois nessa condição a partícula de HDL enriquecida com TG é hidrolisada pela lipase hepática em partículas de HDL pequena e densa, as quais são rapidamente clarificadas da circulação, resultando na baixa concentração sérica de HDL-C em portadores de DM (BETTERIDGE, 2000).

O hipotireoidismo foi descrito para 6,7% da população em estudo, tendo prevalência significativamente superior no gênero feminino (TABELA 9). A predominância do hipotireoidismo no gênero feminino também foi verificada por Castro e colaboradores (2001) em estudo que avaliou a ocorrência de hipotireoidismo em 51 indivíduos hiperlipêmicos. O hipotireoidismo é uma das principais causas secundárias para o desenvolvimento de dislipidemia e constitui-se em reconhecido fator de risco para DCV (CASTRO *et al.*, 2001; CESENA *et al.*, 2005; HEIDARI *et al.*, 2010). O mecanismo primário de hipercolesterolemia no hipotireoidismo é o acúmulo de LDL, devido ao decréscimo do número de receptores hepáticos para a LDL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001, CESENA *et al.*, 2005). A prevalência do hipotireoidismo em pacientes com dislipidemia é de 1,3 - 2,8%, chegando aos índices de 4 - 11,2% em casos de hipotireoidismo subclínico (<http://portalmedico.danet.com.br>).

A doença renal predominou em seis casos (1,4%), sendo todos relacionados a pacientes após transplante renal ou insuficiência renal crônica (IRC) em diálise. Portadores de IRC apresentam grande risco cardiovascular, em parte atribuído à alta incidência de alterações no metabolismo lipídico cuja manifestação mais típica é a dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia associada ao HDL-C baixo. Embora o LDL-C não seja habitualmente elevado, as partículas de LDL assumem características pró-aterogênicas, tornando-se pequenas e densas (LAURINAVICIUS e SANTOS, 2008). De acordo com a literatura, a

hipertrigliceridemia ocorre em 30 - 50% das IRC, em decorrência ao *clearance* diminuído e também pela redução na atividade da LPL e da lipase hepática, que podem contribuir para o decréscimo na remoção do TG. O CT é usualmente normal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Segundo Laurinavicius e Santos (2008), as estatinas reduzem o risco cardiovascular em portadores de IRC na mesma proporção que na população geral. No entanto, faltam evidências conclusivas quanto ao benefício para estágios mais avançados da doença, incluindo pacientes submetidos à diálise e pacientes transplantados, além dos achados sobre a nefroproteção. Segundo os mesmos autores, as estatinas são fármacos seguros e bem tolerados em todos os estágios da insuficiência renal, incluindo os pacientes em regime dialítico e os submetidos a transplante renal.

A doença hepática foi relatada em três casos (0,7%). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), a cirrose biliar, a colangite esclerosante e outras hepatopatias que cursam com colestase, podem ser acompanhadas de hipercolesterolemia significativa. Além disso, dislipidemia, ao lado de obesidade e DM, constitui fator de risco para a infiltração gordurosa hepática não-alcóolica, a qual possui alta prevalência na população em geral (10 - 24%) e grande potencial no desenvolvimento de insuficiência hepática (CESENA *et al.*, 2005). Neste estudo não foram avaliados os casos especificamente, tendo em vista a pequena amostragem.

6.5 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

6.5.1 Marcadores glicêmicos

A glicemia média, obtida para 126 usuários de hipolipemiante deste estudo, não apresentou diferença significativa entre o início do tratamento hipolipemiante e após 8,3 meses de tratamento (111,1 mg/dL vs 106,9 mg/dL, respectivamente), conforme TABELA 15.

De acordo com os critérios definidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2009), para o diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos, a glicemia em jejum maior que 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL indica tolerância diminuída à glicose, o que é um fator de risco para o desenvolvimento de DCV.

A concentração da hemoglobina glicada (HbA1c), um marcador de controle glicêmico, foi obtido para apenas seis pacientes, com valores médios de 9,5% no

início do tratamento hipolipemiante e 9,1% após 8,3 meses de tratamento (TABELA 15), sugerindo que o controle glicêmico desses pacientes foi inadequado (ADA, 2010).

Na amostra avaliada por Moreira e colaboradores (2006), 82 pacientes usuários de hipolipemiante apresentaram DM associada a DCV, nos quais foi verificado que o controle glicêmico foi mais adequado quando comparado ao obtido no presente estudo (HbA1c = 6,0% e glicemia em jejum = 104 mg/dL).

6.5.2 TSH e T4-livre

A determinação do TSH, obtida para 68 usuários de hipolipemiante deste estudo, não apresentou diferença significativa entre o início do tratamento hipolipemiante e após 8,3 meses de tratamento (3,49 μ U/mL vs 2,82 μ U/mL, respectivamente). A determinação de T4-livre foi obtida para 11 pacientes e foi significativamente inferior após o período citado (TABELA 15).

As concentrações de TSH acima de 10 μ U/mL indicam alguma deficiência na glândula tireóide, podendo ou não ocorrer redução nas concentrações séricas de T4-livre (BENSEÑOR, 2002). As dosagens laboratoriais obtidas no presente estudo indicaram ausência de hipotireoidismo ou que o tratamento para esta doença estava eficaz.

De acordo com Cesena e colaboradores (2005), os pacientes com dislipidemia devem ser investigados rotineiramente quanto à função tireoidiana e o tratamento deve ser individualizado tendo em vista a magnitude da alteração tireoideana, o grau da dislipidemia e o risco global do paciente apresentar evento aterotrombótico.

6.5.3 Creatinina

Os biomarcadores uréia e creatinina são os indicadores de função renal mais utilizados na prática laboratorial. Aumentos séricos nas concentrações de uréia e creatinina sugerem presença de injúria renal (ROSNER, 2009).

No presente estudo os resultados para as determinações de uréia não foram descritos devido ao reduzido tamanho amostral. Para a creatinina foram obtidas 64

determinações (TABELA 15), cujos valores dentro da referência sugerem ausência de lesão renal.

É pertinente evidenciar que a dosagem de creatinina sérica isolada não é sensível para uma avaliação segura da função renal. Seu uso é limitado na avaliação da filtração glomerular, pois é afetado por fatores independentes como idade, sexo, etnia, superfície corporal, dieta, fármacos e diferenças em métodos laboratoriais. Estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos com baixa filtração glomerular apresentam creatinina sérica ainda dentro do limite da normalidade. A estimativa da filtração glomerular baseada em equações que ajustam a creatinina sérica é recomendada para avaliação da função renal (PECOITS-FILHO, 2004).

6.5.4 Transaminases

Sabe-se que os medicamentos hipolipemiantes elevam a concentração das enzimas hepáticas em 0,5 a 2,0% dos casos, geralmente nos primeiros três meses de uso e são dose-dependente. Existem casos raros em que há elevação maior que três vezes o limite superior de normalidade. O potencial de hepatotoxicidade das estatinas justifica uma monitorização periódica de efeitos colaterais, incluindo dosagem de enzimas hepáticas, principalmente em situações em que já existe comprometimento hepático. A associação dos hipolipemiantes, em especial estatina e fibratos deve ser evitada na presença de alteração da função hepática (CESENA *et al.*, 2005).

Estudos clínicos em que foram utilizadas sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina e pravastatina nas doses 10 mg a 40 mg mostraram baixa incidência (1% a 3%) na elevação de três vezes a concentração das transaminases hepáticas e não foi relatado nenhum caso de insuficiência hepática (LAW *et al.*, 2003).

Na amostra em estudo não foram identificadas alterações significativas nas transaminases após o uso do tratamento hipolipemiante (TABELA 15), sugerindo boa tolerabilidade hepática aos agentes estudados.

6.5.5 Creatinofosfoquinase

Não foi verificada variação significativa nas determinações de CK após o tratamento hipolipemiante, o que reflete ausência de lesão muscular pelo uso dos medicamentos na amostra em estudo (TABELA 15) e confirma a baixa agressividade destes compostos ao tecido muscular.

O aumento da atividade sérica da CK determina a diferença entre os graus de lesão muscular. Enquanto na miosite leve verifica-se pequena elevação de CK (1-3 vezes o limite superior de normalidade), na miosite severa a CK encontra-se de 3-10 vezes elevada e na rabdomiólise está acima de 10 vezes o limite superior de normalidade, além da elevação da creatinina plasmática (CHRISTOPHER-STINE, 2006; MAMMEN e AMATO, 2010).

O desenvolvimento de miopatia e rabdomiólise pelo uso de hipolipemiantes é raro. A prevalência de miopatia é 0,12% na monoterapia com estatina e 0,22% quando há associação com outros medicamentos como fibratos, ciclosporina, inibidores de protease, verapamil e amiodarona. Já a rabdomiólise tem prevalência de menos de um caso fatal em cada cinco milhões de usuários de estatina. O uso de estatina está associado mais frequentemente a dor muscular não específica, fraqueza e mialgia, na ausência de elevação da CK ou com elevação em até 5% (CHRISTOPHER-STINE, 2006).

6.5.6 Perfil lipídico

Os resultados das dosagens laboratoriais obtidos para o perfil lipídico antes do tratamento hipolipemiante permitiram agrupar os pacientes de acordo com classificação fenotípica das dislipidemias proposta pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (TABELA 12), sendo que 32,4% apresentaram hipertrigliceridemia isolada. Avaliando a TABELA 11, que apresenta o diagnóstico médico, por meio do CID-10 descrito no prontuário de cada paciente, verifica-se que 61,9% dos pacientes apresentaram hipercolesterolemia pura. Esses dados demonstraram falta de correlação entre o diagnóstico descrito no prontuário e a característica da dislipidemia baseada nos dados laboratoriais.

O comportamento do perfil lipídico após o tratamento hipolipemiante apresentou uma redução significativa nas concentrações séricas do CT, LDL-C e TG, bem como aumento significativo para HDL-C (TABELA 15).

Os índices de risco aterogênico, representados pelas razões entre CT/HDL-C (Castelli I), LDL-C/HDL-C (Castelli II), log (TG/HDL-C) e CT- HDL-C (não-HDL-C) apresentaram reduções significativas (TABELA 16) entre o início do tratamento e o pós-tratamento, refletindo a variação nas concentrações séricas do CT, HDL-C, LDL-C e TG, bem como demonstrando a ação da terapia hipolipemiante.

Avaliando os resultados obtidos para a população total do estudo (n=417) foi verificado que, em média, após o tratamento hipolipemiante, o CT reduziu 14,3%, mas manteve-se acima da meta de controle lipêmico segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001), que cita como referência CT < 200 mg/dL. Após o tratamento, 45% da população obteve concentrações de CT acima deste parâmetro (TABELA 21). Observando os dados obtidos para as determinações de LDL-C, foi verificado que, em média, após o tratamento hipolipemiante houve redução de 19,6% e as concentrações apresentaram-se dentro da categoria *desejável* segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001), que cita como referência desejável LDL-C entre 100 - 129 mg/dL. Este parâmetro foi alcançado por 68% dos indivíduos. Já, de acordo com a mesma referência, a categoria *ótimo* (LDL-C < 100 mg/dL) foi obtida por 37,1% da amostra (TABELAS 15 e 21). Para os TG, após o tratamento hipolipemiante, em média a redução foi de 14,4% e as concentrações apresentaram valores limítrofes (TG entre 150 - 200 mg/L), sendo que valores ótimos (TG < 150 mg/dL) foram obtidos por 54,2% da amostra. De acordo com o descrito pela American Heart Association (2011), a meta para o LDL-C foi atingida por apenas um terço dos pacientes norte-americanos que receberam tratamento hipolipemiante.

As concentrações de HDL-C foram avaliadas de acordo com a meta terapêutica preventiva segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), que estabelece para o gênero masculino valor de HDL-C \geq 40 mg/dL e para o gênero feminino valor de HDL-C \geq 50 mg/dL. Os indivíduos do gênero masculino iniciaram o tratamento hipolipemiante com valores de HDL-C dentro da meta terapêutica e permaneceram sem variação durante o período estudado (TABELA 18). Os indivíduos do gênero feminino também iniciaram o tratamento hipolipemiante com valores de HDL-C dentro da meta terapêutica, mas tiveram aumento significativo

após o tratamento (TABELA 19). Apesar disso, os dados descritos na TABELA 21 mostram que, quando é realizada a comparação entre o pré-tratamento e o pós-tratamento, a porcentagem de indivíduos que alcançou a meta reduziu. Para o gênero masculino 83% vs 73,7%. Para as mulheres 61,6% vs 59,6%.

As análises de Regressão Linear Múltipla (TABELA 17) demonstraram que o conjunto de variáveis independentes selecionadas justificou em 27,7% a porcentagem de redução obtida para o CT, sendo que a idade, a dosagem basal do analito e a taxa de adesão foram as variáveis independentes que interferiram na redução obtida. Para a porcentagem de redução do LDL-C e TG, o modelo sugerido explica o resultado obtido em 25,8% e 9,3%, respectivamente, sendo que, a dosagem basal de cada parâmetro interferiu de forma significativa para ambos e a taxa de adesão apenas para a porcentagem de redução do LDL-C. A porcentagem de aumento observada para o HDL-C foi explicado em 23,6% pelo conjunto de variáveis independentes selecionado, sendo que as variáveis que permaneceram como fatores preditores foram a idade, a dosagem basal do analito, o tipo e dose do medicamento utilizado e o gênero. Esses dados estão de acordo com a literatura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007 e AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011) que descreve que o sucesso no tratamento das dislipidemias e prevenção das DCV está vinculado a medidas auxiliares não-farmacológicas relacionadas à mudança do estilo de vida, como a terapia nutricional, a atividade física e a cessação do tabagismo. Além destes também cabe considerar o componente genético. Para a população em estudo estas variáveis não foram medidas, não sendo possível conhecer o seu papel na evolução destes pacientes.

Os resultados obtidos para o perfil lipídico e índices de risco aterogênico também foram avaliados para cada gênero separadamente (TABELAS 18 e 19). Em todos os parâmetros foram obtidas reduções significativas. Para o HDL-C, no gênero masculino, não houve variação, como descrito acima.

Comparações entre gêneros dos resultados do perfil lipídico no pré-tratamento permitiram verificar que o HDL-C nas mulheres antes do início da terapia foi significativamente superior ao dos homens e que esta diferença foi mantida após o período de tratamento. As outras dosagens (CT, LDL-C e TG) apresentaram valores estatisticamente semelhantes entre os gêneros nos períodos citados, refletindo que, com exceção das taxas de HDL-C, ambos estavam submetidos ao mesmo índice de risco com relação à dislipidemia (TABELA 20). Sabe-se que as

concentrações de HDL-C são similares em meninos e meninas antes da puberdade. No gênero masculino, a chegada da puberdade ocasiona redução nos níveis da lipoproteína HDL, o que está correlacionado com o aumento da concentração de testosterona no plasma. No gênero feminino a puberdade não gera alteração nas concentrações de lipoproteína HDL (GODSLAND *et al.*, 1987), fato que ocorre posteriormente na menopausa em decorrência da redução das taxas de estrogênio (BARROS e MARTINEZ, 1995; VILLABLANCA *et al.*, 2010).

Os índices de risco aterogênico Castelli I e Castelli II são relações com o colesterol que fornecem um valor que quantifica o potencial de um indivíduo para o desenvolvimento de DCV. Se a quantificação da razão Castelli I exceder a 6 e se a quantificação da razão Castelli II exceder a 4, sugere-se alto risco de DCV (CASTELLI *et al.*, 1983). Analisando os pacientes deste estudo, eles não apresentaram alto risco de desenvolver DCV.

O não-HDL-C tem como finalidade melhorar a quantificação de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma de indivíduos com hipertrigliceridemia. Nestes indivíduos a LDL passa a ser menos preponderante à medida que se elevam as concentrações de TG. Em indivíduos com hipertrigliceridemia, o uso do não-HDL-C estima melhor o volume total de lipoproteínas aterogênicas que o LDL-C (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Estudos têm demonstrado uma forte relação entre os níveis de não-HDL-C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares em indivíduos com ou sem DCV pré-existente (MILLER *et al.*, 2011). De acordo com a meta terapêutica proposta pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, os pacientes deste estudo podem ser classificados como risco intermediário.

O Índice Aterogênico do Plasma (AIP), calculado pela expressão $\log \text{TG}/\text{HDL-C}$, é considerado um preditor de DCV. É caracterizado por alta concentração de LDL-C e TG, além da baixa concentração de HDL-C (DOBIASOVA e FROHLICH, 2001). Este índice está correlacionado com a esterificação do colesterol livre das células periféricas através da enzima lecitina-colesterol-acil transferase (LCAT). A esterificação do colesterol ocorre de forma mais eficiente na presença de partículas pequenas de HDL. Partículas maiores de HDL inibem a reação de esterificação (DOBIASOVA, 2004). O AIP está diretamente relacionado com a razão de esterificação do HDL e inversamente correlacionado com o tamanho da partícula de HDL ($\uparrow\text{AIP}$ \uparrow esterificação do HDL \downarrow tamanho da partícula de HDL)

(OHTA *et al.*, 1997; DOBIASOVA, 2004; TAN *et al.*, 2004; BITTNER *et al.*, 2009). Além disso, a concentração de TG e HDL-C no plasma estão intimamente correlacionadas com a presença de LDL pequena e densa, sendo que 50-57% da variação no tamanho da partícula de LDL pode ser explicado pelas concentrações plasmáticas de HDL-C e TG (OHTA *et al.*, 1997). Segundo Campo e colaboradores (1992) a presença de LDL pequena e densa está associada ao aumento da concentração plasmática de TG e a uma redução de HDL-C. A LDL pequena e densa possui menor afinidade pelo receptor além de ser mais facilmente oxidada *in vitro*. A baixa afinidade pelo receptor sugere um maior tempo de permanência no plasma e sendo mais facilmente oxidadas são captadas pelos macrófagos e formam as lesões iniciais da aterosclerose (OHTA *et al.*, 1997). O AIP é inversamente proporcional ao tamanho das partículas de LDL. No presente estudo, foi verificada uma redução no AIP após o tratamento, o que é favorável para os pacientes deste estudo, já que está relacionado de forma inversa ao diâmetro da partícula de LDL.

A incidência de dislipidemia foi avaliada por Da Luz e colaboradores (1990), em um estudo com 674 clientes de um consultório de cardiologia em São Paulo. Seus resultados corroboraram com os obtidos na presente pesquisa no que se refere aos valores médios de CT acima de 200 mg/dL, bem como quanto aos valores das concentrações de HDL-C mais elevados no gênero feminino. Concentrações médias de CT acima de 200 mg/dL também foram obtidos, em um estudo para avaliação do perfil lipídico na Bahia (GUIMARÃES *et al.*, 1994).

A avaliação de um grupo de 516 idosos inscritos no serviço de geriatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo verificou concentrações de CT 240 mg/dL e de LDL-C 160 mg/dL, as quais foram consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de DCV neste grupo (ALENCAR *et al.*, 2000).

6.6 HIPOLIPEMIANTES

Os medicamentos hipolipemiantes utilizados pelos pacientes deste estudo são aqueles que compunham o elenco de medicamentos do CEAF até o mês de maio de 2010. Todos os pacientes eram cadastrados no Programa de Medicamentos do CEAF e obtiveram o medicamento através da abertura de

processo administrativo de solicitação de medicamentos, conforme descrito no item 3.1 desta dissertação.

Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) em suas diretrizes, a escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente. Na hipercolesterolemia isolada, os medicamentos recomendados são as estatinas, que podem ser administradas em associação à ezetimiba, colestiramina, fibratos ou ácido nicotínico. Para o tratamento da hipertrigliceridemia isolada são indicados os fibratos e o ácido nicotínico ou a administração associada destes. Na hiperlipidemia mista, se os níveis de TG > 500 mg/dL, o tratamento deve ser iniciado com fibratos. Se os níveis de TG < 500 mg/dL, o tratamento deve ser iniciado com estatinas, priorizando a meta de LDL-C.

A maioria dos pacientes (92,8%) utilizava medicamentos da classe das estatinas, sendo que a sinvastatina o mais prescrito deles, totalizando 74,3% dos usuários. Um estudo realizado na Itália, com o objetivo de avaliar a prescrição e utilização das estatinas também indicou a sinvastatina como o fármaco mais prescrito (DEAMBROSIS *et al.*, 2007). Os fibratos foram prescritos para 7,2% dos usuários (TABELA 9). A TABELA 12 mostra que a hipertrigliceridemia isolada predominou entre os pacientes (32,4%), no entanto entre os 67 homens (47,2%) que apresentaram dosagem sérica de TG superior a 150 mg/dL, 8 deles (11,9%) estavam utilizando medicamentos da classe dos fibratos. Quanto ao gênero feminino, das 102 mulheres (44,9%) com dosagem sérica de TG superior a 150 mg/dL, 7 delas (6,8%) estavam utilizando medicamentos da classe dos fibratos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), no tratamento da hipertrigliceridemia isolada, os fibratos deveriam ser indicados prioritariamente. Ford e colaboradores (2009), que analisaram os dados de 5610 adultos participantes do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) no período de 1999 – 2004, verificaram que aproximadamente 33% dos participantes apresentaram concentrações séricas de TG > 150 mg/dL e que menos de 3% deles estavam recebendo tratamento farmacológico.

As associações de hipolipemiantes podem ser verificadas na TABELA 10, sendo a sinvastatina 20 mg + ciprofibrato 100 mg os mais utilizados. O fármaco genfibrozila não foi utilizado em associação no tratamento da hiperlipidemia mista, o que segue a orientação da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), em função

das interações medicamentosas com as estatinas que aumentam o risco de rabdomiólise.

A avaliação da efetividade terapêutica dos hipolipemiantes na população em estudo (FIGURA 9) permitiu observar que houve redução nas concentrações séricas de CT com o uso dos fármacos sinvastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg e atorvastatina 10 mg e 20 mg. A maior redução (aproximadamente 17%) foi obtida com o uso do hipolipemiante atorvastatina 20 mg. Para o LDL-C a maior redução também foi obtida para os pacientes que utilizaram atorvastatina 20 mg, sendo verificada uma redução de aproximadamente 27% neste analito após o tratamento. O uso da atorvastatina 20 mg também resultou em melhores concentrações de TG (redução de aproximadamente 12%). Para o HDL-C, o melhor resultado foi obtido com a sinvastatina 20 mg (aumento de aproximadamente 8%). Tendo em vista o número amostral, os resultados mais confiáveis (com intervalo de confiança 95% mais estreito) foram os obtidos com o uso do hipolipemiante sinvastatina 20 mg, cuja utilização ocasionou aproximadamente 12% de redução para o CT, aproximadamente 14% de redução para o LDL-C e 3,7% para o TG.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), as estatinas reduzem o LDL-C de 15% a 55% e o TG de 7% a 28%. Também elevam o HDL-C de 2% a 10%. A redução esperada é dependente do fármaco e da dose utilizada. Sendo assim, para a sinvastatina 20 mg a 80 mg, a redução esperada sobre o LDL-C é de 27% a 42%; já para a atorvastatina 10 mg a 80 mg, a redução esperada para o mesmo analito é de 37% a 55%. Considerando os resultados da sinvastatina 20 mg para a população em estudo, as reduções obtidas para o LDL-C e TG foram inferiores à eficácia teórica expressa na literatura. Já para o HDL-C os valores obtidos coincidem com os esperados teoricamente.

6.7 ADESÃO TERAPÊUTICA

A avaliação da adesão terapêutica nesta pesquisa foi feita por métodos indiretos, através da verificação da taxa de dispensação da prescrição dos hipolipemiantes na Farmácia da Secretaria Municipal de Saúde de São Miguel do Oeste e no Setor de Medicamentos da Gerência de Saúde de São Miguel do Oeste, para os pacientes cadastrados no programa de medicamentos do CEAF. Como este estudo foi desenvolvido no setor público de saúde, sabe-se que esta metodologia é

válida, pois os pacientes retiram seus medicamentos sempre na mesma unidade de saúde. Foram avaliados dois períodos: o primeiro decorrido entre o início do tratamento e o exame inicial de monitoramento (tempo médio de 8,3 meses); e o segundo referente ao período total de tratamento (tempo médio de 19,7 meses). Também foram avaliados os grupos de pacientes com idade ≥ 65 anos ou com idade < 65 anos.

No menor período de tempo foi verificado que 92,6% dos pacientes obtiveram uma taxa de adesão terapêutica $\geq 80\%$. Indivíduos com idade ≥ 65 anos foram mais aderentes que indivíduos com idade < 65 anos (94,7% vs 91,0%), sendo que a porcentagem de homens aderentes foi significativamente superior ao de mulheres nas duas faixas etárias (TABELA 13). Quando foi avaliado o período total de tratamento, o número de indivíduos que obteve taxa de adesão terapêutica $\geq 80\%$ reduziu para 82,6% (TABELA 14). Estudo realizado por Andrade e colaboradores (1995), com usuários de fármacos hipolipemiantes, revelou que a taxa de adesão cai de 4 - 15% no primeiro ano de tratamento e de aproximadamente 11 - 30% quando o acompanhamento clínico é de cinco anos ou mais. Benner e colaboradores (2002) também verificaram a redução da adesão terapêutica ao longo do acompanhamento clínico, sendo que 39% da sua população de estudo apresentou adesão superior a 80% após 12 meses de tratamento com estatinas. Também verificaram que pacientes com comorbidades como hipertensão, diabetes ou histórico de AVC apresentaram melhor persistência ao tratamento hipolipemiante.

Ruokoniemi e colaboradores (2011) verificaram taxa de adesão terapêutica à estatina superior a 80% em mais de 50% de sua população de estudo, bem como verificaram que os pacientes com idade mais avançada e com presença de comorbidades apresentaram maior adesão ao tratamento. Avorn e colaboradores (1998) não verificaram diferença na adesão terapêutica entre os gêneros.

De acordo com os dados mostrados na FIGURA 10, foi possível verificar que para os pacientes que obtiveram adesão ao tratamento hipolipemiante inferior a 55% não houve redução do CT. Para os pacientes que obtiveram adesão entre 55 a 80%, a redução obtida para o CT foi 0-7% e para aqueles pacientes com adesão superior a 80% a redução obtida para o CT foi de aproximadamente 11%. Analisando a redução obtida no LDL-C foi possível verificar que para os pacientes que obtiveram adesão ao tratamento hipolipemiante inferior a 60% não houve redução no LDL-C. Para os pacientes que obtiveram adesão entre 60 a 80%, a redução obtida para o

LDL-C foi 0-7% e para aqueles pacientes com adesão superior a 80% a redução obtida para o LDL-C foi de aproximadamente 14%.

Este ponto de corte pode ser recomendado para busca ativa de pacientes usuários de estatinas, tendo como referência o histórico de retirada de medicamentos em períodos de seis meses, por exemplo. Este pode ser um importante papel da assistência farmacêutica, com vistas a identificar pacientes não aderentes e tomar medidas educativas, em conjunto com as equipes de saúde da família, visando aumento da efetividade do tratamento.

6.8 PERFIL SOCIOECONÔMICO E REAÇÕES ADVERSAS

O perfil socioeconômico e a presença de reações adversas (TABELAS 22 e 23) foram avaliados apenas para os pacientes que iniciaram o tratamento com medicamentos hipolipemiantes no ano de 2008 (item 4.1.2 Casuística e Métodos).

A renda familiar dos pacientes deste estudo foi inferior a média nacional, que, segundo os resultados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) nos anos de 2008-2009, foi de R\$ 2.641,63. A região Sul, segundo esta mesma pesquisa, possuía uma renda média familiar 10,3% superior a nacional. Para o estado de Santa Catarina, a renda média familiar foi R\$ 3.111,03, demonstrando maior discrepância com os resultados obtidos. Cabe considerar que 70,9% da amostra em estudo estavam aposentados.

A medida do grau de escolaridade em anos de estudo é uma forma de quantificar a defasagem escolar. De acordo com o IBGE, pessoas com 14 anos de idade deveriam ter em média 8 anos de estudo, ou seja, deveriam ter concluído o ensino fundamental (<http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/pesquisas/educacao.html>). A maioria dos pacientes desta pesquisa apresentou ensino fundamental incompleto, ou seja, um grande índice de defasagem escolar, refletindo uma realidade do país. De acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) realizada no ano de 2009 a taxa de analfabetismo foi de 21% para pessoas com 50 anos ou mais de idade (http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1708). Neste estudo 12% eram analfabetos.

Os resultados deste estudo não revelaram associação positiva entre a presença da história familiar e as alterações no perfil lipídico, o que está em

desacordo com os resultados obtidos por Giannini e colaboradores (1992) em pesquisa envolvendo 533 indivíduos com dislipidemia e com história familiar de DCV, a qual demonstrou a influência do fator genético nos desvios encontrados no perfil lipídico da população. O resultado obtido também não coincide com a literatura científica que demonstra amplas evidências da correlação do fator genético com a concentração plasmática de CT, bem como com a presença de DCV (NEUFELD e GOLDBOURT, 1983; SESSO *et al.*, 2001; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011).

Nesta pesquisa também não foram encontradas associações entre o tabagismo e a origem com as alterações no perfil lipídico. Este dado está em desacordo com a literatura científica que reconhece o tabagismo como um fator de risco para DCV (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2011), assim como a existência de diferentes prognósticos para DCV de acordo com a origem (SABATINE *et al.*, 2005).

Todos os pacientes entrevistados consultaram nos últimos doze meses que antecederam a entrevista (TABELA 22). Esse é um indicador de acesso aos serviços de saúde (VIACAVA, 2010), o que reflete a cobertura populacional do programa Estratégias em Saúde da Família implantado na região. Assim postulamos que a redução verificada no monitoramento periódico durante o tratamento hipolipemiante foi em decorrência de outros fatores que devem ser investigados, e não em função da falta de acesso aos serviços de saúde.

A avaliação da presença de reações adversas demonstrou que 11,6% dos pacientes entrevistados apresentaram uma ou mais das seguintes queixas (TABELA 23): dor muscular, dor de estômago, diarreia, azia, constipação, dor de cabeça. A dor muscular foi a reação adversa mais citada e de acordo com a literatura a miopatia é considerada o principal efeito adverso de importância clínica associada ao uso de estatinas (MAHLEY e BERSOT, 2006). No entanto, neste estudo, os valores obtidos para CK refletem ausência de lesão muscular (TABELA 15). Neste estudo, os usuários de estatinas, principalmente sinvastatina e atorvastatina, apresentaram o maior número de queixas. Acreditamos que o tamanho amostral não foi o ideal para essa avaliação, bem como a forma de avaliação realizada, a qual permitiu respostas subjetivas. Sabe-se que as reações adversas podem se manifestar por mecanismos semelhantes aos fisiológicos e patológicos de diversas doenças e que a distinção, muitas vezes, não é possível de ser realizada

(OPAS/OMS, 2004). A abordagem do nosso instrumento de pesquisa não permitiu analisar causas alternativas que poderiam, por si só, ocasionar o efeito percebido pelo paciente.

6.9 PROPOSTAS

A dislipidemia é uma alteração metabólica de elevada prevalência na população mundial e um dos principais fatores de risco associados à doença cardiovascular, cuja incidência é crescente em países em desenvolvimento como o Brasil.

Este estudo mostra as características de pacientes com dislipidemia em uma população brasileira bem definida e atendida pelo SUS. A efetividade da terapia hipolipemiante oferecida a esta população também foi avaliada. Este estudo, pioneiro na região, busca contribuir para o desenvolvimento de novas ações para obtenção de resultados terapêuticos efetivos, tendo como foco o usuário e o uso racional de medicamentos.

Entre as ações propostas, com base no estudo realizado estão:

1. A implantação em todos os serviços de um prontuário único de registro, no formato eletrônico, para que as informações dos pacientes quanto às consultas médicas, resultados laboratoriais, uso de medicamentos, intervenções nutricionais, entre outras, fiquem registradas em um único banco de dados. Esta ação permitirá aos profissionais de saúde uma visão global, em tempo real, da condição de um paciente específico e da população em geral, propiciando intervenções mais efetivas e rápidas, quando necessário.

2. A realização do monitoramento laboratorial para os usuários de hipolipemiantes, em períodos pré-determinados, de acordo com o previsto no PCDT (BRASIL, 2002b). Esta ação possibilitará a implantação de um indicador de qualidade no serviço quanto à efetividade terapêutica. Tendo em vista a otimização financeira, fica a proposta que o monitoramento laboratorial para usuários de fármacos hipolipemiantes, deverá contemplar as análises periódicas da concentração sérica de colesterol total. Outras determinações laboratoriais deverão ser introduzidas com o tempo sempre que um biomarcador se mostrar eficaz no monitoramento.

3. A implementação de medidas educacionais para a conscientização da população quanto a relevância da realização de atividade física, bem como a implantação do serviço de terapia nutricional. Estas ações poderão reduzir o consumo de medicamentos e melhorar o a efetividade terapêutica. Além disso, estas ações poderão fortalecer um dos pilares do Programa Estratégias em Saúde da Família, que é o envolvimento dos profissionais de saúde e da comunidade na prevenção de morbidades.

4. A taxa de adesão aos hipolipemiantes deve ser utilizada como um indicador de qualidade entre as medidas preventivas para as DCV, além de possibilitar a busca ativa, investigação e o acompanhamento daqueles pacientes não aderentes e/ou que não atingirem a meta.

5. O SUS necessita redefinir os marcadores e procedimentos necessários para priorizar e tornar efetivo o uso das informações disponíveis em seu banco de dados. A implantação de um sistema informatizado com autogerenciamento, capaz de emitir informações automatizadas aos pacientes, poderá ser uma forma de estimular à adesão ao tratamento bem como regular o monitoramento do uso do medicamento.

Sem dúvida alguma, o monitoramento dos resultados permite estabelecer prioridades e reprogramar ações, buscando a resolutividade e a integralidade dos serviços de assistência à saúde da população.

7 CONCLUSÕES

- A frequência da taxa de adesão terapêutica $\geq 80\%$ foi significativamente superior nos homens, bem como a presença de sobrepeso. A concentração de HDL-C foi significativamente superior nas mulheres.
- O acompanhamento do perfil lipídico demonstrou redução significativa nas concentrações do CT, LDL-C, TG, índices de risco aterogênico, além de elevação do HDL-C na média dos pacientes sob acompanhamento. Cerca de 45% da população não alcançou a meta para CT; 62,9% para LDL-C e 50% para TG. O HDL-C manteve-se dentro da meta estabelecida.
- A redução mais expressiva nas concentrações séricas de CT, LDL-C e TG foi obtida com o hipolipemiante atorvastatina 20 mg. Entre os hipolipemiantes de maior uso, a sinvastatina 20 mg foi o mais efetivo reduzindo o colesterol total em 12%, o LDL-C em 14% e os triglicerídeos em 3,7%.
- Ao longo do acompanhamento clínico foi verificada uma redução no número de pacientes que obteve taxa de adesão terapêutica aos hipolipemiantes $\geq 80\%$. Indivíduos com idade ≥ 65 anos foram mais aderentes ao tratamento quando comparados com indivíduos com < 65 anos. Os homens apresentaram uma adesão ao tratamento significativamente superior ao de mulheres.
- Pacientes com taxa de adesão terapêutica inferior a 55% e a 60% não obtiveram redução no CT e no LDL-C, respectivamente.
- É necessário implantar um prontuário único, eletrônico, para o registro das informações dos pacientes, capaz de gerar indicadores de qualidade para os serviços de saúde. A taxa de adesão terapêutica associada à redução do CT e/ou LDL-C são parâmetros que se mostraram eficazes para o tratamento com hipolipemiantes.

- O acesso sem custo aos medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde, como ação isolada, não garante um desfecho farmacoterapêutico de sucesso no tratamento das dislipidemias, em longo prazo. É necessário o acompanhamento clínico e farmacológico dos pacientes e a avaliação da taxa de adesão ao tratamento. A incorporação destas ações pela assistência farmacêutica tem o potencial para ampliar e garantir o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

AI, M.; OTOKOZAWA, S.; ASZTALOS, B. F.; ITO, Y.; NAKAJIMA, K.; WHITE, C. C.; CUPPLES, L. A.; WILSON, P. W.; SCHAEFER, E. J. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. **Clin Chem**, v. 56, n. 6, p. 967-976, 2010.

ALENCAR, Y. M. G.; CARVALHO FILHO, E. T.; PASCHOAL, S. M. P.; CURIATI, J. A. E.; PING, W. C.; LITVOC, J. Fatores de risco para aterosclerose em uma população idosa ambulatorial na cidade de São Paulo. **Arq Bras Cardiol**, v. 74, n. 3. p. 181-188, 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of *Diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v. 32, Suppl 1, p. S62-67, jan., 2009.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart disease and stroke statistics 2011 update. **Circulation**, v.123, n.4, fev. 2011, p. 18-209.

ANDRADE, S. E.; WALKER, A. M.; GOTTLIEB, L. G.; HOLLENBERG, N. K.; TESTA, M. A.; SAPERIA, G. M.; PLATT, R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? **N Engl J Med**. v. 332, n.17, p. 1125-1131, abr., 1995.

AVORN, J.; MONETTE, J.; LACOUR, A.; BOHN, R. L.; MONANE, M.; MOGUN, H.; LELORIER, J. Persistence of use of lipid-lowering medications. A Cross-National Study. **JAMA**, v. 279, n. 18, p. 1458-1462, mai., 1998.

BACHORIK, P. S.; DENKE, M. A.; STEIN, E. A.; RIFKIND, B. M. Lipídios e dislipoproteinemias. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. Trad. Ida Cristina Gubert. 20 ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 259-287.

BARROS, M. A. V.; MARTINEZ, T. L. R. Dislipidemias nas mulheres. Aspectos fisiopatológicos e terapêuticos. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 3, p.283-288, 1995.

BARTER, P.; KASTELEIN, J.; NUNN, A.; HOBBS, R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. **Atherosclerosis**, v.168, n. 10, p.195-211, jun., 2003.

BENNER, J. S.; GLYNN, R. J.; MOGUN, H.; NEUMANN, P. J.; WEINSTEIN, M. C.; AVORN, J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. **JAMA**, v. 228, n. 4, p. 455-461. jul. 2002.

BENSEÑOR I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. **Med J**, v. 120, n. 5, p.146-51, 2002.

BERSOT, T. P.; PÉPIN, G. M.; MAHLEY, R. W. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. **Am Heart J**, v. 146, n. 6. , p. 1052-1059, dez., 2003.

BETTERIDG, D. J. Diabetic dyslipidaemia. **Diabetes Obes Metab**, v. 2, S.1. p. S31-36, jan. 2000.

BITTNER, V.; JOHNSON, D. B.; ZINEH, I.; ROGERS, W. J.; VIDO, D.; MARROQUIN, O. C.; BAIREY-MERZ, N.; SOPKO, G. The TG/HDL cholesterol ratio predicts all cause mortality in women with suspected myocardial ischemia. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). **Am Heart J**, v. 157, n. 3, p. 548-555, mar., 2009.

BOES, E.; COASSIN, S.; KOLLERITS, B.; IRIS M. HEID, I. M.; KRONENBERG, F. GENETIC-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review. **Exp Gerontol**, v. 44, n.3, p. 136-160, mar., 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.982, de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 nov. 2009a. Disponível em:<www.saude.gov.br>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 nov. 2009b. Disponível em:<www.saude.gov.br>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. **Rev Saúde Pública**, v.43. n.1.São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo: 2009c. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n1/it-decit.pdf> >. Acesso em: 21/07/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 jan. 2007. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 4.712, de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 dez. 2010c. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisa_resultado.jsp>. Acesso em: 18/07/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. BRASIL. Portaria nº 154, de 24 de janeiro de 2008. Cria os Núcleos de Apoio à Saúde da Família. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 de janeiro de 2008. Disponível em: <<http://saude.sc.gov.br>>. Acesso em: 28/05/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Define, para o grupo 36, medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no anexo desta portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 jul. 2002a. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisaresultado.jsp>>. Acesso em: 05/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 1.015 de 23 de dezembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para as Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 dez. 2002c. Disponível em: < www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisaresultado.jsp >. Acesso em: 09/03/2011.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 mai. 2004a. Disponível em: < <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=52&data=20/05/2004> >. Acesso em: 18/07/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Prevalência do Tabagismo no Brasil - Dados dos Inquéritos Epidemiológicos em Capitais Brasileiras**. Rio de Janeiro, 2004b. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tabaco_inquerito_nacional_070504.pdf >. Acesso em: 19/07/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 out. 2006a. Disponível em: < <http://www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisaresultado.jsp> >. Acesso em: 09/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. Disponível em: < www.saude.gov.br >. Acesso em: 06/07/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 set. 1990. Disponível em: < <http://www.in.gov.br/imprensa/pesquisa/pesquisaresultado.jsp> >. Acesso em: 06/07/2011.

BURNETT, D. A.; CAPLEN, M. A.; DAVIS Jr., H. R.; BURRIER, R. E.; CLADER, J. W. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. **J Med Chem**, v. 37, n. 12, p. 1733-1736, jun., 1994.

CAMPOS, H.; BLIJLEVENS, E.; MCNAMARA, J. R.; ORDOVAS, J. M.; POSNER, B. M.; WILSON, P. W. F.; WILLIAM P. CASTELLI, W. P.; SCHAEFER, E. J. LDL particle size distribution- results from the Framingham Offspring Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.12, n. 12, p. 1410-1419, dez., 1992.

CARDO PRATS, E. C.; CORELLA PIQUER, M. D.; GARCÍA CEBRIÁN, F.; MANES VINUESA, J. Atención farmacéutica en pacientes hiperlipémicos. **Fundación Pharmaceutical Care**, Espanha, v. 3, n. 2, p. 95-104, mar./abr. 2001.

CARRANZA-BENCANO, A.; FERNÁNDEZ-CENTENO, M.; LEAL-CERRO, A.; GOMEZ-ARROYO, J. A.; DUQUE-JIMENO, V.; ZURITA-GUTIERREZ, M. Xanthomas of the Achilles tendon: report of a bilateral case and review of the literature. **Foot Ankle Int**, v. 20, n. 5, p. 314-316, mai., 1999.

CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R.D.; PATRICIA M. MCNAMARA, P. M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation**, v. 67, n. 4, p.730-734, abr., 1983.

CASTRO, A. V. B.; BONONI, A. P.; ARAGON, F.; PADOVANI, C. R.; NOGUEIRA, C. R.; MAZETO, G. M. F. S.; PIMENTA, W. P. Avaliação Clínica e Laboratorial de Portadores de Hiperlipidemia e Hipotireoidismo. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 2, p. 119-122, fev. 2001.

CESARINO, C. B.; CIPULLO, J. P.; MARTIN, J. F. V.; CIORLIA, L. A.; GODOY, M. R. P.; CORDEIRO, J. A.; RODRIGUES, I. C.; Prevalência e fatores sócio-demográficos em hipertensos de São Jose do Rio Preto. **Arq Bras Card**, v. 91, n.1, p. 31-35, 2008.

CESENA, F. H. Y.; XAVIER, H. T.; LUZ, P. L. Terapia hipolipemiante em situações especiais - hipotireoidismo e hepatopatia. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, S. V, p. 28-33, out., 2005.

CHAPMAN, M. J.; REDFERN, J. S.; MARK E. MCGOVERN, M. E.; GIRAL, P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. **Pharmacol Ther.** v.126, n.3, p. 314-334, jun., 2010.

CHRISTOPHER-STINE, L. Statin myopathy: an update. **Curr Opin Rheumatol**, v. 18, n. 6, p. 647-653. nov., 2006.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **A Assistência Farmacêutica no SUS.** 3 ed. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2011. 60 p.

COOPER, J., HALL, L.; PENLAND, A.; KRUEGER, A.; MAY, J. Measuring medication adherence. **Popul Health Manag**, v. 12, n. 1, p.25-30. fev., 2009.

CORRAR, L. J.; PAULO, E.; DIAS FILHO, J. M. **Análise Multivariada: para os cursos de administração, ciências contábeis e economia**. FIPECAFI – Fundação Instituto de Pesquisa Contábeis, Atuariais e Financeiras. 1 ed. São Paulo: Atlas, 2009. p. 130-230.

CORSINI, A.; BELLOSTA, S.; BAETTA, R.; FUMAGALLI, R.; PAOLETTI, R.; BERNINI, F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacol Ther**, v. 84, n. 3, p. 413-428, dez., 1999.

DA LUZ, P. L.; CARVALHO, M. E. A.; CARDOSO, R. H. A.; GALLUCCI, S. D. B.; PILEGGI, F. Incidência de dislipidemia e sua relação com doença arterial coronária em populações brasileiras. **Arq Bras Cardiol**, v. 54, n. 4, p. 257-264, abr., 1990.

DEAMBROSIS, P.; SARAMIN, C.; TERRAZZANI, G.; SCALDAFERRI, L.; DEBETTO, P.; GIUSTI, P.; CHINELLATO, A. Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994–2003. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 63, n. 2, p.197-203, fev., 1997.

DEZII, C. M. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. **Manag Care**, v. 10, n. 2, p. 42-45, fev., 2001.

DISLIPIDEMIA SECUNDÁRIA AO HIPOTIREOIDISMO. Disponível em: <<http://portalmedico.danet.co.br>>. Acesso em: 05/10/2011.

DOBIASOVA, M.; FROHLICH, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). **Clin Biochem**, v. 34, p.583–588, 2001.

DOBIASOVA, M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: theoretical and practical implications. **Clin Chem**, v. 50, n. 7, p. 1113-1115, jul., 2004.

DUJOVNE, C. A.; ETTINGER, M. P.; MCNEER, J. F.; LIPKA, L. J.; LEBEAUT, A.P.; RAMACHANDRAN, S.; YANG, S. B.; VELTRI, E. P. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. **Am J Cardiol**, v. 90, n.10. p. 1092-1097, nov., 2002.

ELETRONIC MONITORING OF ADHERENCE. Disponível em:
<<http://www.aardexgroup.com>>. Acesso em: 11/09/2011.

FIELD, A. **Descobrimo a estatística usando o SPSS**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 156-220.

FORD, E.S.; LI, C.; ZHAO, G.; PEARSON, W. S.; MOKDAD, A. H. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 6, p. 572-578, mar., 2009.

FRANCO, O. H.; PETERS, A.; BONNEUX, L.; LAET, C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women life course analysis. **Hypertension**, v. 46, n. 2, p. 280-286, ago. 2005.

FRIEDWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-552, 1972.

GIANNINI, S. D.; DEVERIACKI, B. E.; GÓIS, J. M.; DIAMENT, J.; FORTI, N.; CARDOSO, R. H. A.; GALLUCI, S. D. D.; SERRO AZUL, L. G. Prevalência de dislipidemias primárias em indivíduos com e sem história familiar de coronariopatia, tendo como referência os valores do “National Cholesterol Education Program” (NCEP). **Arq Bras Cardiol**, v. 58, n. 4, p. 281-287, abr., 1992.

GOLDENBERG, N.; GLUECK, C. Efficacy, effectiveness and real life goal attainment of statins in managing cardiovascular risk. **Vasc Health Risk Manag**, v. 5, p. 369-376, mai. 2009.

GODSLAND, I. F., WYNN, V., CROOK, D., MILLER, N. E. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. **Am Heart J**, v. 114, n. 6, p. 1467-1503, dez., 1987.

GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. The cholesterol quartet. **Science**, Washington, v. 292, n. 5520, p. 1310-1312, mai. 2001.

GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. The LDL receptor. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 29, n.4, p. 431-438, fev. 2009.

GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R.; MILLÁN, J.; EDUARDO ALEGRÍA, E.; GUIJARRO, C.; LOZANO, J. V.; VITALEF, G. C. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. **Rev Esp Cardiol**, v. 64, n. 4, p. 286-294, 2011.

GUIMARÃES, A. C.; LADEIA, A. M.; LIMA, J. C. Perfil Lipídico e Doença Arterial Coronária. **Arq Bras Cardiol**, v. 63, n. 2, p. 101-106, 1994.

HANSON, K. G. Mechanisms of disease – Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. **N. Engl J Med**, v. 352, p. 1685-1695, abr. 2005.

HAYNES, R. B.; MCDONALD, H. P.; GARG, A. X. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. **JAMA**, v. 288, n. 22, p. 2880-2883, dez., 2002.

HEIDARI, B.; MIRSAEID, M. A. G.; NIAKI, M. R. K.; HEIDARI, P. Prevalence of hypercholesterolemia in hypothyroidism compared with euthyroid controls: effects of levothyroxin replacement therapy. **Casp J Intern Med**, v. 1, n.1, p.5-8, jan. 2010.

HORTON, J. D.; COHEN, J. C.; HOBBS, H. H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. **Trends Biochem Sci**, v. 32, n. 2, p. 71-77, fev. 2007.

HUBERT, H. B.; FEINLEIB, M.; MCNAMARA, P. M.; CASTELLI, W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. **Circulation**, v. 67, p. 968-977, 1983.

IBGE CIDADES. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/>>. Acesso em: 28/05/2010.

IBGE. Censo 2010. Questionário da Amostra.

IBGE. Média de anos de estudo. Disponível em:<<http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/pesquisas/educacao.html>>. Acesso em: 04/11/2011.

IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em: 13/07/2011.

IBGE. PNAD 2009. Taxa de analfabetismo funcional. Disponível em:<
http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1708>. Acesso em: 04/11/2011.

JONES, R. M.; ROSPOND, R. M. **Patient assessment in pharmacy practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 23.

KERSTEN, S.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Roles of PPARs in health and disease. **Nature**, v. 405, n. 6785, p. 421-424. mai., 2000.

KISSELA, B. M.; KHOURY, J.; KLEINDORFER, D.; WOO, D.; SCHNEIDER, A.; ALWELL, K.; MILLER, R.; EWING, I.; MOOMAW, C. J.; SZAFLARSKI, J. P.; GEBEL, J.; SHUKLA, R.; BRODERICK, J. P. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. **Diabetes Care**, v. 28, n. 2, p.355-359. fev. 2005.

KNOPP, R. H. Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (Niaspan) and the physiologic rationale for nighttime Dosing. **Am J Cardiol**, v. 82, n.12, suplement. 1, p. 24-28, dez., 1998.

LAURINAVICIUS, A. G.; RAUL D.; SANTOS, R. D. Dislipidemia, estatinas e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 3, p. 156-161, 2008.

LAW, M. R.; WALD, N. J.; RUDNICKA, A. R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. v. 326, n. 7404, p. 1423-1427, jun., 2003.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-782. 2003.

LI, Z. Y.; TANG, T. Y.; JIANG, F.; ZHANG, Y.; GILLARD, J. H. Reduction in arterial wall strain with aggressive lipid-lowering therapy in patients with carotid artery disease. **Circulation Journal**, v.75, n.6, p. 1486-1492, 2011.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; HANSSON, G. K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 23, p. 2129-2139, dez., 2009.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, p. 169-178, jun. 2006.

LÖFMARK, U., HAMMARSTRÖM, A. Evidence for age-dependent education related differences in men and women with first-ever stroke - Results from a community-based incidence study in northern Sweden. **Neuroepidemiol**, v. 28, n.3, p.135-141, ago., 2007.

MABOTUWANA, T., WARREN, J.; HARRISON, J.; KENEALY, T. What can primary care prescribing data tell us about individual adherence to long-term medication? - Comparison to pharmacy dispensing data. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.18, n. 10, p. 956-964, out., 2009.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Alimentos, nutrição & dietoterapia**. Trad. Andréa Favano. 11 ed. São Paulo: Roca, 2005.

MAHLEY, R. W.; BERSOT, T. P. Terapia farmacológica para a Hipercolesterolemia e a Dislipidemia. In: GILMANN, A. G., *et al.* **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. Trad. Carlos Henrique de Araújo Cosendey e outros. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 837-868.

MAMMEN, A. L.; AMATO, A. A. Statin myopathy: a review of recent progress. **Curr Opin in Rheumatol**, v. 22, n. 6. p. 644-650. nov., 2010.

MARINKER, M.; SHAW, J. Putting concordance for taking medicines into practice. **BMJ**. v. 326, p. 348-349. fev., 2003.

MILLER, D. B.; SPENCER, J. D. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). **Clin Pharmacok**, v. 34, n.2, p.155-162, 1998.

MILLER, M.; STONE, N. J.; BALLANTYNE, C.; BITTNER, V.; CRIQUI, M. H.; GINSBERG, H. N.; GOLDBERG, A. C.; HOWARD, W. J.; MARC S. JACOBSON, M. S.; PENNATHUR, S.; KRIS-ETHERTON, P. M.; LENNIE, T. A.; LEVI, M.; MAZZONE, T. Triglycerides and cardiovascular disease - A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 24, p. 2293-2305. abr., 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. **Cadernos de Informação de Saúde**. Disponível em:< <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/pr.htm>>. Acesso em: 21/07/2011.

MOREIRA, R. O.; SANTOS, R. D.; MARTINEZ, L.; SALDANHA, F. C.; PIMENTA, J. L. A. C.; FEIJOO, J.; JAHNKE, N.; MANGILE, O. C.; KUPFER, R. Perfil lipídico de pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares na prática clínica diária. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 481-489, jun. 2006.

MORISKY, D. E., GREEN, L. W., LEVINE, D. M. Current and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986.

NATARAJAN, P.; RAY, K. K.; CHRISTOPHER P.; CANNON, C. P. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease - Current and Future Therapies. **J. Am. Coll. Cardiol**, v. 55, n. 13, p.1283-1299, mar., 2010.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Implications of Recent Clinical Trials for National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Circulation**, v. 110, p.227-239, jul., 2004.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 4 ed. W. H. Freeman, 2004.

NEUFELD, H. N.; GOLDBOURT, U. Coronary heart disease: genetic aspects. **Circulation**, v. 67, n. 5, p. 943-954, mai., 1983.

NISSEN, S. E.; TUZCU, E. M.; SCHOENHAGEN, P.; BROWN, B. G.; GANZ, P.; VOGEL, R. A.; CROWE, T.; HOWARD, G.; COOPER, C. J.; BRODIE, B.; GRINES, C.VL.; DEMARIA, A. N. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, n. 9, p. 1071-1080, mar, 2004.

NOFER, J. R.; KEHREL, B.; FOBKER, M.; LEVKAU, B.; ASSMANN, G.; ECKARDSTEIN, A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis**, v. 161, n. 1, p. 1-16. mar., 2002.

OHTA, T.; KAKIUTI, Y.; KURAHARA,K.;SAKU, K.; NAGATA, N.; MATSUDA, I. Fractional esterification rate of cholesterol in high density lipoprotein is correlated with low density lipoprotein particle size in children. **J Lipid Res**, v. 38, n. 1, p.139-146. jan,1997.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos**. Brasília: OPAS/OMS, 2004. 18 p.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **N Engl J Med**, v. 353, n. 5, p.487-497, ago., 2005.

PECOITS-FILHO, R. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, Suplemento 1, ago. 2004.

PETER, J. H.; DAVIDSON, M. H.; STEIN, E. A.; BAYS, H. E.; MACKENNEY, J. M.; MILLER, E.; CAIN, V. A.; BLASETTO, J. W. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). **Am J Cardiol**, v. 92, n. 2, p.152–160, jul., 2003.

PETREA, R. E.; BEISER, A. S.; SESHADRI, S.; KELLY-HAYES, M.; KASE, C. S.; WOLF, P. A. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. **Stroke**, v. 40, n. 2 p. 1032-1037, fev., 2009.

RANG, H. P.; DALE, M. M., RITTER, J. M., FLOWER, R. J. **Rang & Dale Farmacologia**. Trad. Raimundo Rodrigo Santos e outros. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, p. 321-330.

REKHA, A.; RAI, D. K. Tendon xanthomas. **Foot**, v. 20, n.2-3, p. 85-86, jun.-set, 2010.

RIFAI, N.; WARNICK, R. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and other cardiovascular risk factors. In: BURTIS, C A.; ASHWOOD, E. R. e BRUNS, D. E. **Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 4 ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 903-981.

ROSNER, M. H. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. **Adv Clin Chem**, v. 49, p. 73-97, 2009.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature**, v. 362, n. 6423, p. 801-809, abr., 1993.

RUOKONIEMI, P.; KORHONEN, M. J.; HELIN-SALMIVAARA, A.; LAVIKAINEN, P.; JULA, A. ; SEPPO Y. T.; JUNNILA, S. Y. T.; RAIMO KETTUNEN, R.; HUUPPONEN, R. Statin adherence and the risk of major coronary events in patients with diabetes: a nested case - control study. **Br J Clin Pharmacol**, v. 71, n.5, p.766–776, mai., 2011.

SABATINE, M. S.; BLAKE, G. J.; DRAZNER, M. H.; MORROW, D. A.; SCIRICA, B. M.; MURPHY, S. A.; MCCABE, C. H.; WEINTRAUB, W. S.; GIBSON, C. M.; CANNON, C. P. Influence of race on death and ischemic complications in patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Despite Modern, Protocol-Guided Treatment. **Circulation**, v.111, n. 10, p.1217-1224, mar., 2005.

SCARTEZINI, M.; HUBBART, C.; WHITTALL, R. A.; COOPER, J. A.; NEIL, A. H. W.; HUMPHRIES, S. E. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. **Clin Sci**, Grã-Bretanha, v.113, n.11, p. 435-441, dez. 2007.

SCHLENK, E. A.; DUNBAR-JACOB, J.; ENGBERG, S. Medication non-adherence among older adults: A review of strategies and interventions for improvement. **J Gerontol Nurs**, v. 30, n. 7, p. 33-43. jul., 2004.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA. Medicamentos padronizados/SES/SC. Disponível em: < <http://portales.saude.sc.gov.br> >. Acesso em: 21/03/2011.

SEGREST, J. P.; LI, L.; ANANTHARAMAIAH, G. M.; HARVEY, S. C.; LIADAKI, K. N.; ZANNIS, V. Structure and function of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein. **Curr Opin Lipidol**, v. 11, n. 2, p. 105-15, abr. 2000.

SESSO, H. D.; LEE, I.; GAZIANO, J. M.; REXRODE, K. M.; GLYNN, R.J.; BURING, J. E. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. **Circulation**, v. 104, n. 4, p.393-398, jul., 2001.

SHALANSKY, S. J.; LEVY, R. A.; IGNASZEWSKI, A. P. Self-reported morisky score for identifying nonadherende with cardiovascular medications. **Ann Pharmacother**, v. 38, p. 1363-1368, set., 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Aterosclerose. III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 77, suplemento III, ago. 2001, p.1-48.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 88, suplemento I, abr. 2007, p. 2-19.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. 3 ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Revista Hipertensão**, São Paulo, v. 13, n.1, jan.-mar. 2010, p. 1-68.

SOLIMENE, M. C. Coronary heart disease in women: A challenge for the 21st century. **Clinics**, São Paulo, v. 65, n.1, p. 99-106, jan., 2010.

SOUTAR, A. K.; NAOUMOVA, R. P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. **Cardiovasc Med**, v.4, n.4, p. 214-225 abr. 2007.

SPOSITO, A. R.; AGUIAR FILHO, G. B.; AARÃO, A. R.; SOUSA, F. T. T.; BERTOLAMI, M. C. Estatinas nas síndromes coronarianas agudas. **Arq Bras Cardiol** v. 97, v.4, p. 350-356, out., 2011.

STAELS, B; AUWERX, J. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. **Atherosclerosis**, v. 137, suplement. 1, p.19-23, abr., 1998.

TAN, M.H.; JOHNS, D; GLAZER, N. B. Pioglitazone reduces atherogenic Index of Plasma in Patients with type 2 Diabetes. **Clin Chem**, v. 50, n. 7, p. 1184-1188, jul., 2004.

TRAPANI, L.; VIOLO, F.; PALLOTTINI, V. Hypercholesterolemia and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase regulation in aged female rats. **Exp Gerontol**, v. 45, n. 2, p. 119-128. fev., 2010.

TRIGATTI, B. L.; KRIEGER, M.; RIGOTT, A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 10, p. 1732-1738, 2003.

TOBERT, J. A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. **Nat Rev Drug Discov**, v.2, p. 517-526, jul. 2003.

TUNEU, L.; LLIMÓS, F. F.; GASTELURRUTIA, M. A. **Guia de Seguimento Farmacoterapêutico em Dislipidemias**. Grupo de Investigación en Atención Farmacêutica da Universidad de Granada, 2003.

VAN HECK, M.; FARLEY, C.; COMPTON, S.D.; HOOS, L.; ALTON, K. B.; SYBERTZ, E. J.; DAVIS Jr., H. R. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. **Br. J. Pharmacol.** v. 129, n.8, p.1748-1754, abr., 2000.

VERMEIRE, E.; HEARNshaw, H.; VAN ROYEN, P.; DENEKEN, J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. **J Clin Pharm Ther**, v. 26, n. 5, p. 331-342, out., 2001.

VIACAIVA, F. Acesso e uso de serviços de saúde pelos brasileiros. **Radis – Comunicação em Saúde**, n. 96, p.12-19, ago, 2010.

VILLABLANCA, A. C.; JAYACHANDRAN, M.; BANKA, C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. **Clin Sci**, Grã-Bretanha, v. 119, p.493-513, set., 2010.

ZHAO, C.; DAHLMAN-WRIGHT, K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. **J Endocrinol**, Grã-Bretanha, v. 204, p. 233-240, out. 2010.

WARD, S.; JONES, M. L.; PANDOR, A.; HOLES, M.; ARA, R.; RYAN, A.; YEO, W.; PAYNE, N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. **Health Technol Assess**, Reino Unido, v. 2, n. 14, abr. 2007.

WEISSGLAS-VOLKOV, D. e PAJUKANTA, P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. **J Lipid Res**, v. 51, n. 8, p. 2032-2057, abr, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: WHO, 2003. 211p. Disponível em:< http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf> Acesso em: 10/09/2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - DADOS DESCRITOS NOS PRONTUÁRIO DOS USUÁRIOS

NOME COMPLETO: _____

ENDEREÇO: _____

MUNICÍPIO: _____ TELEFONE: _____

1	Idade?
----------	--------

2	Sexo: () Masculino () Feminino
----------	----------------------------------

3	Peso antes de começar usar os medicamentos para dislipidemia?
----------	--

4	A altura?
----------	-----------

5	Medicamento e dosagem/dia? Data de início do tratamento: _____
----------	--

6	CID 1º e CID 2º
----------	-----------------

7	Exames no início do tratamento	Data do exame: _____
	CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____	
	TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ µU/mL T4 livre _____ ng/dL	
	glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL	

8	Houve alguma alteração de dose?
	() NÃO () SIM Data da mudança: _____ () aumento () redução

9	Mudou o fármaco ao longo do tratamento?
	() NÃO () SIM Data da mudança: _____ Qual/dose: _____

10	Retirada do medicamento: Ideal (número de comprimidos por mês no tempo total avaliado): _____ Real (número de comprimidos retirado no tempo total avaliado): _____
11	Patologias associadas? () hipertensão () <i>Diabetes mellitus</i> () doença renal () doença hepática () hipotireoidismo () obesidade
12	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ μU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
13	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ μU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
14	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ μU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
15	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ μU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você, paciente com *Dislipidemia*, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Dislipidemia e efetividade do uso de hipolipemiantes em população do extremo oeste do Estado de Santa Catarina”. É através das pesquisas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é de fundamental importância.
- b) **O objetivo desta pesquisa é avaliar se o medicamento que você vem tomando para diminuir os índices de colesterol e triglicérides estão fazendo efeito.** Para isso será necessário consultar seu prontuário de medicamentos a fim de confirmar qual(s) medicamento(s) está tomando, a frequência com que os retira na Farmácia e também os resultados dos exames antes de iniciar o tratamento.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário responder ao questionário que será entregue, podendo pedir esclarecimento de alguma dúvida a qualquer momento. **O tempo necessário para preencher o questionário será de 10 a 15 minutos.** Além disso, para sabermos se o(s) medicamento(s) estão auxiliando na diminuição do colesterol e triglicérides precisaremos avaliar os resultados dos exames feitos durante o uso destes medicamentos. Para isso precisamos do seu consentimento. Os resultados dos exames serão anotados pelos pesquisadores para posterior avaliação.
- d) O principal desconforto deste estudo é a necessidade de responder algumas perguntas do questionário e também procurar na sua casa os exames que você fez durante o uso dos medicamentos. Os benefícios esperados são uma adequada análise da qualidade de vida, fornecendo dados que possam favorecer o planejamento de ações de saúde coletiva pelos vários municípios do extremo oeste do estado de Santa Catarina.
- e) Este projeto não apresenta risco direto à sua saúde, pois não estaremos testando nenhum novo medicamento ou esquema terapêutico. As perguntas da entrevista são relacionadas especificamente ao seu tratamento com medicamentos e o desconforto que poderão gerar ao respondê-las será mínimo. O que pretendemos é melhorar o processo de atendimento no Serviço Único de Saúde (SUS).
- f) Os pesquisadores **Cássia Cunico**, farmacêutica, telefone (49) 9998-5219, **Marileia Scartezini**, farmacêutica, telefone (41) 3360-4068 e **Cassyano J. Correr**, farmacêutico, telefone (41) 3360-4076, que poderão ser contatados das 9 às 17 horas, de segunda a sexta-feira (Universidade Federal do Paraná – Campus Jardim Botânico), são os responsáveis pelo projeto e poderão esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.
- g) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- h) **A sua participação neste estudo é voluntária.** Você tem a liberdade de se recusar a participar ou, se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Você também pode deixar em branco qualquer questão que não esteja confortável para responder. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos pesquisadores que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **confidencialidade** seja mantida, isto é, seu nome jamais aparecerá em qualquer divulgação dos resultados da pesquisa.

- j) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa **não** são da sua responsabilidade. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu concordo que os pesquisadores tenham acesso ao meu prontuário a fim de coletarem informações sobre os medicamentos que o médico me prescreveu. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do sujeito de pesquisa

Assinatura do pesquisador

Local: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO APLICADO AOS USUÁRIOS QUE INICIARAM TRATAMENTO NO ANO DE 2008

PERFIL DO PACIENTE

POR FAVOR, PREENCHA TODAS DAS QUESTÕES

Data: ____ / ____ / ____

NOME COMPLETO: _____

Por favor, **NÃO DEIXE NENHUMA QUESTÃO EM BRANCO**. Em caso de dúvida, consulte a pessoa que lhe entregou o questionário.

1	<p>Quantos anos você estudou?</p> <p>() 0 () 1-7 anos () 8 anos () 9-10 anos () 11 anos () 12-14 anos () 15-16 anos () acima de 16 anos</p>
2	<p>Qual a sua ocupação principal?</p> <p>() Estudo () Trabalho () Estudo e Trabalho () Estou Desempregado () Aposentado</p>
3	<p>Profissão:</p>
4	<p>Qual é sua renda <u>familiar</u> mensal aproximada?</p> <p>() abaixo de R\$ 255 () entre R\$ 1531 e R\$ 2550 () entre R\$ 256 e R\$ 510 () entre R\$ 2551 e R\$ 5100 () entre R\$ 511 e R\$ 1020 () entre R\$ 5101 e R\$ 10.200 () entre R\$ 1021 e R\$ 1530 () superior a 10.201</p>
5	<p>Você considera ter qual raça ou cor?</p> <p>() Negro () Pardo () Branco () Amarelo () Outro _____</p>

6	Qual sua origem? () Italiana () Alemã () Polonesa () Brasileira () Outro _____
----------	--

7	Você é fumante? () Nunca Fumou () Sim Por quantos anos: _____ nº de cigarros/dia _____ () Parou Há quanto tempo: _____
----------	---

8	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ µU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
----------	--

Se você fez mais de um exame durante o tratamento, por favor permita-nos anotar os resultados:

9	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ µU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
----------	--

10	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ µU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
-----------	--

11	Exames durante o tratamento Data do exame: _____ CT _____ mg/dL HDL _____ mg/dL LDL _____ mg/dL TG _____ mg/dL CPK _____ TGO _____ U/l TGP _____ U/l TSH _____ µU/mL T4livre _____ ng/dL glicose _____ mg/dL HbA1c _____ creatinina _____ mg/dL uréia _____ mg/dL
-----------	--

12	Quantas consultas médicas você fez no último ano?
-----------	---

13	Você comprou o medicamento ao saber da doença, antes de receber pelo Posto de Saúde? () não () sim Quanto tempo antes _____
-----------	--

14	Você comprou o medicamento alguma vez e deixou de retirar o medicamento no Posto de Saúde? () não () sim Quantas vezes _____
-----------	---

15	Alguém da sua família tem problemas de alto colesterol e/ou triglicerídeos? () não () sim Quem _____
-----------	---

16	Você sentiu algum sintoma diferente após tomar esses medicamentos? () não () sim () dor nos músculos () dor de estômago () diarreia () azia () constipação () dor de cabeça
-----------	---

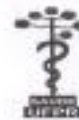
OBRIGADA PELA SUA PARTICIPAÇÃO!

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa



Curitiba, 04 de agosto de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)
Cássia Cunico
Nesta

Prezado (a) Pesquisador (a),

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Dislipidemia e efetividade do uso de hipolipemiantes em população do extremo oeste de Estado de Santa Catarina**" está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução CNS 196/96, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em reunião realizada no dia 04 de agosto de 2010.

Registro CEP/SD: 962.087.10.07

CAAE: 3083.0.000.091-10

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.


Data para entrega do relatório final ou parcial: 04/02/2011.

Atenciosamente

Prof. Dra. Lillian Maria Labronci
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Setor de Ciências da Saúde

Prof. Dra. Lillian Maria Labronci
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - UFPR

ANEXO B - Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME)

 Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Estado da Saúde																													
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA																													
LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)																													
SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)																													
CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE																													
1-Número do CNES* <input type="text"/>	2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante <input type="text"/>																												
3- Nome completo do Paciente* <input type="text"/>	5-Peso do paciente* <input type="text"/> kg																												
4- Nome da Mãe do Paciente* <input type="text"/>	6-Altura do paciente* <input type="text"/> cm																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 5%;">1</th> <th rowspan="2" style="width: 65%;">7- Medicamento(s)*</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">8- Quantidade solicitada*</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">1º mês</th> <th style="width: 15%;">2º mês</th> <th style="width: 15%;">3º mês</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	1	7- Medicamento(s)*	8- Quantidade solicitada*			1º mês	2º mês	3º mês	2					3					4					5					
1			7- Medicamento(s)*	8- Quantidade solicitada*																									
	1º mês	2º mês		3º mês																									
2																													
3																													
4																													
5																													
9- CID-10* <input type="text"/>	10- Diagnóstico <input type="text"/>																												
11- Anamnese* <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?* <input type="text"/> <input type="checkbox"/> SIM. Relatar: _____ <input type="checkbox"/> NÃO																													
13- Atestado de capacidade* A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento _____ <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">Nome do responsável</div>																													
14- Nome do médico solicitante* <input type="text"/>	15- Data da solicitação* <input type="text"/>																												
16- Número do documento do médico solicitante* <input type="text"/>	17- Assinatura e carimbo do médico* <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
<input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS <input type="text"/>																													
18 - CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR* : <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Mãe do paciente <input type="checkbox"/> Responsável (descrito no item 13) <input type="checkbox"/> Médico solicitante <input type="checkbox"/> Outro, informar nome: _____ e CPF <input type="text"/>																													
19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável* <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Indígena. Informar Etnia: _____ <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Sem informação	20- Telefone(s) para contato do paciente <input type="text"/>																												
21- Número do documento do paciente <input type="text"/>	23- Assinatura do responsável pelo preenchimento* <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
22- Correio eletrônico do paciente <input type="text"/>																													

* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO

ANEXO C - Métodos empregados na quantificação dos biomarcadores

Biomarcadores	Métodos Analíticos
Colesterol Total	Enzimático-colorimétrico (colesterol esterase/colesterol oxidase, reação de Trinder) automatizado.
HDL-colesterol	Enzimático-colorimétrico (precipitação seletiva com fosfotungstato) automatizado
LDL-colesterol	Calculado pela equação de Friedewald (considerando TG<400mg/dL) ou Ensaio homogêneo automatizado
Triglicerídeos	Enzimático-colorimétrico (lipase/glicerol oxidase, reação de Trinder) automatizado.
Creatinafosfoquinase, (CK)	Enzimático U.V. automatizado
Creatinina	Picrato alcalino cinético automatizado
HbA1c (Hb glicada)	Cromatografia de Troca Iônica (Trivelli modificado) em minicoluna.
Glicose em jejum (basal)	Enzimático (glicose oxidase/peroxidase, reação de Trinder) automatizado
Hormônio Tiroestimulante (TSH)	Quimiluminescência automatizada
T4-livre	Quimiluminescência automatizada
Transaminase oxalacética (AST/TGO)	Cinético-UV automatizado
Transaminase pirúvica (ALT/TGP)	Cinético-UV automatizado