

Dissertação

**ADERÊNCIA AOS TIENOPIRIDÍNICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
IMPLANTE DE STENTS CORONARIANOS**

Dulce Inês Welter

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

Programa de Pós-Graduação em Ciências

da Saúde: Cardiologia

Mestrado

**ADERÊNCIA AOS TIENOPIRIDÍNICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
IMPLANTE DE STENTS CORONARIANOS**

Autor: Dulce Inês Welter

Orientador: Alexandre Schaan de Quadros

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia, da Fundação Universitária de Cardiologia / Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2009

W464a

Welter, Dulce Inês.

Aderência aos *tienopiridínicos* em pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos / Dulce Inês Welter; orientação [por] Alexandre Schaan de Quadros – Porto Alegre, 2009.

96 f.; tab.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1.Stents.2.*Tienopiridínico*.3.Desistência ao tratamento.I.Alexandre Schaan de Quadros.II.Título.

CDU: 616.132.2

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo, Fabiano Haas Gazzola, pelo incentivo constante, pelo apoio incondicional e pela compreensão que teve comigo, neste período. Sem essa base de suporte afetivo seria impossível concluir mais esta jornada.

Ao Dr. Alexandre Schaan de Quadros, meu orientador, pela disponibilidade e grande compreensão em atender-me, em sanar minhas dúvidas, com suas observações e correções sempre valiosas e imprescindíveis.

À acadêmica de medicina, Fernanda Camozzato, pelo auxílio na coleta de dados e seguimento dos pacientes, como também pelo apoio e companheirismo em todas as etapas de construção deste trabalho.

Aos funcionários e estagiários da Unidade de Pesquisa do IC/FUC e do Setor de Hemodinâmica, pela colaboração constante, em especial ao Sr. Ângelo de Souza, pela paciência na orientação das normas.

Aos professores do PPG-IC/FUC, pois contribuíram com grande parcela do conhecimento adquirido durante a construção deste trabalho.

À minha supervisora Fátima de Farias, pelas palavras de incentivo.

À minha equipe de trabalho do Hospital Mãe de Deus – CTI – NII, pelo apoio constante e compreensão.

Aos meus familiares, amigos e colegas, que de uma ou outra forma contribuíram para a realização desta importante conquista.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 ADERÊNCIA AOS MEDICAMENTOS	3
2.1.1 A importância da aderência aos medicamentos	5
2.1.2 Métodos de aferição da aderência aos medicamentos	6
2.1.3 Preditores de baixa aderência aos medicamentos	8
2.1.4 Estratégias para aumentar a aderência às medicações	10
2.2 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA ÀS MEDICAÇÕES EM CARDIOLOGIA ..	12
2.3 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA ÀS MEDICAÇÕES EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS	13
2.3.1 Intervenções coronarianas percutâneas	13
2.3.2 Trombose após intervenções coronarianas percutâneas	15
2.3.3 Regimes antiplaquetários adjuntos às intervenções coronarianas percutâneas ..	17
2.3.4 Aderência aos tienopiridínicos após as intervenções coronarianas percutâneas	20
3 JUSTIFICATIVA	23
4 HIPÓTESE	24
5 OBJETIVOS	25
6 REFERÊNCIAS	26
ARTIGO EM PORTUGUÊS	40
SCORE DE RISCO PREDIZ ADERÊNCIA AO TIENOPIRIDÍNICO APÓS IMPLANTAÇÃO DE STENT CORONARIANO	40
RESUMO ESTRUTURADO	42
STRUCTURED ABSTRACT	43
INTRODUÇÃO	44
MÉTODOS	46
Pacientes	46
Logística	46
Seguimento	47
Análise Estatística	47
RESULTADOS	49
DISCUSSÃO	52
LIMITAÇÕES	56
REFERÊNCIAS	57
ARTIGO EM INGLÊS	65
A RISK SCORE PREDICTS THIENOPYRIDINE COMPLIANCE AFTER CORONARY STENT IMPLANTATION	65
STRUCTURED ABSTRACT	67
INTRODUCTION	68

METHODS	70
Patients.....	70
Logistics.....	70
Follow-up.....	70
Statistical Analysis	71
RESULTS	73
DISCUSSION	76
LIMITATIONS	79
REFERENCES	80
APÊNDICES	88
Folha de coleta durante a entrevista – data da intervenção	88
Folha de coleta de dados angiográficos	88
Termo de consentimento livre e esclarecido	89
Folha de coleta de dados do seguimento	90

BASE TEÓRICA

ADERÊNCIA AOS TIENOPIRIDÍNICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO IMPLANTE DE STENTS CORONARIANOS

1 INTRODUÇÃO

O advento de novos fármacos e tecnologias em saúde está associado a incrementos substanciais nos custos e nos valores, o que restringe o acesso da população a estes recursos [1]. A baixa adesão a tratamentos médicos é frequente, implicando complicações sérias aos pacientes e aumento significativo de custos aos sistemas de saúde [2]. Após o implante de stents coronarianos, a não aderência à terapia antiplaquetária dupla é um dos principais preditores de trombose do stent [3-7]. A trombose dos stents, apesar de pouco frequente, está associada com elevada incidência de eventos cardíacos adversos após o implante de stents coronarianos convencionais ou farmacológicos [8, 9]. A magnitude desse problema levou recentemente a *American Heart Association* a publicar alerta à comunidade médica, sugerindo estratégias e recomendações de conduta [10]. O objetivo principal desta iniciativa é o aumento das taxas de aderência ao regime antiplaquetário e dedicação de maior atenção à questão da aderência à medicação por parte dos profissionais da saúde das mais diversas categorias. Em nosso meio, existem poucos estudos que avaliem a adesão aos tratamentos em cardiologia, e nenhum estudo após o implante de stents coronarianos. Além disso, poucos estudos avaliaram os preditores de baixa aderência após o implante de stents na literatura médica internacional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ADERÊNCIA AOS MEDICAMENTOS

A aderência aos medicamentos é alvo de estudos há mais de quatro décadas, e segue merecendo atenção pelas suas baixas taxas e sérias consequências [11, 12]. A aderência à medicação pode ser definida como a correta ingestão dos medicamentos prescritos pelo médico, considerando os horários de administração e as doses diárias [13]. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a adesão ao tratamento se refere ao grau de seguimento do conjunto de medidas terapêuticas propostas pelo médico e/ou pela equipe de saúde. Assim, a adesão engloba não somente o ato de tomar as medicações, mas também as modificações dos hábitos de vida, o seguimento da dieta, das instruções de atividade física e o retorno às consultas [14]. Internacionalmente, o termo “adherence” tem sido preferido em detrimento de “compliance”, já que esse último sugere que o paciente é passivo às ordens médicas e o plano de tratamento não é embasado em uma aliança ou contrato entre o médico e o paciente [13, 15].

É necessário ainda que se faça a distinção entre descontinuar e não-aderir ao tratamento. O termo descontinuar significa cessar a administração do medicamento, o termo não-aderir, por sua vez, pode ser utilizado quando o paciente continua o tratamento, mas há o esquecimento ou a negligência de doses, o que pode ser temporário. Tanto a descontinuidade do tratamento quanto a própria não aderência repercute em um impacto desfavorável na saúde do paciente [16, 17].

Na maioria dos estudos, a aderência é descrita de forma individual, sendo o percentual de doses ingeridas em determinado período de tempo. Ela pode ainda ser descrita como primária, aquela que considera a prescrição médica inicial da droga, ou secundária, quando em questão a aderência a longo prazo [2]. A aderência à medicação

é superior a da população em geral em estudos clínicos randomizados, pelas atenções especiais que o paciente recebe, mas ela, mesmo nesse cenário clínico altamente controlado, ela não é ideal [18, 19]. Jackevicius e col. avaliaram pacientes em uso de estatinas, e a aderência descrita em dois anos foi de apenas 40% em pacientes com síndrome coronariana aguda, 36% naqueles com doença arterial coronariana crônica e de 25% nos pacientes com indicação da droga para prevenção primária [20]. Ho et al avaliaram 15.767 pacientes com doença arterial coronariana, e demonstraram que um em cada quatro pacientes não aderiu à medicação cardioprotetora (estatina, beta-bloqueador e outras) [21]. A não aderência foi associada ao aumento das taxas de mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e re-internação de causa cardíaca.

Com essas evidências em perspectiva, torna-se fundamental a avaliação da aderência no “mundo real”, que é reconhecidamente inferior à dos ensaios clínicos [22]. Existem inúmeros estudos com diversas patologias crônicas e o uso de medicamentos a longo prazo [23], sendo as mais frequentemente estudadas a hipertensão arterial sistêmica (HAS) [24], a hipercolesterolemia [25, 26], a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) [27] e o diabetes mellitus (DM) [28]. No entanto, a não aderência primária é frequentemente subestimada e um potencial fator de insucesso de tratamentos médicos, e por conta disso necessita de estudos mais aprofundados [2]. Em pacientes com condições agudas e tratamentos a curto prazo, a aderência é maior, mas ainda assim não atinge os padrões ideais e após os primeiros seis meses de tratamento as taxas de aderência caem progressivamente [13]. Não existem estudos em nosso meio que incluam patologias agudas, especialmente na área da cardiologia intervencionista.

2.1.1 A importância da aderência aos medicamentos

A taxa de aderência às drogas prescritas, relatada na maioria dos estudos, é de aproximadamente 50%. Em relação a tratamentos que envolvam mudança de estilo de vida, esse número fica ainda inferior e se aproxima dos 10% [29]. A não aderência aos medicamentos causa impactos profundamente negativos sobre todos os aspectos dos cuidados à saúde e gera custos excessivos e subutilização dos recursos de tratamento disponíveis, além de sérias consequências aos pacientes. A baixa adesão aos tratamentos é muito frequente em todo mundo, sendo um problema de origem multifatorial que envolve questões sociais, culturais e econômicas. [2].

Nos EUA, estima-se um custo direto anual maior de 100 bilhões de dólares relacionado à baixa aderência aos medicamentos prescritos [13]. Soma-se a isso um custo indireto de mais de 50 bilhões de dólares em perda de produtividade desses pacientes, e aproximadamente 125.000 mortes anuais e cerca de 10% das reinternações hospitalares que estão provavelmente relacionadas à não adesão aos tratamentos [15].

Os custos da assistência à saúde são elevados no Brasil, e as consequências da não aderência também têm impacto negativo tanto no sistema único de saúde (SUS) quanto no sistema de saúde suplementar [30]. Isso demanda novas internações e procedimentos invasivos caros, afetando a otimização dos recursos, aumentando custos, e apresentando impacto negativo na qualidade de vida da população.

Um estudo recente realizado em São Paulo [31] demonstrou que 15% dos pacientes com doença de Crohn não aderiram à medicação. Com a utilização do método Morisky observou-se que 63% dos indivíduos apresentaram comportamento de menor adesão, com predomínio do tipo não intencional. Os achados sugerem pequena

preocupação do paciente em relação à correta utilização dos medicamentos, apesar de terem uma boa disposição para o seu uso e um bom conhecimento acerca do medicamento a ser utilizado. Essas conclusões demonstram uma necessidade de maior esclarecimento sobre a utilização das drogas por parte da equipe para este grupo de pacientes. Mansur e col. em estudo que avaliou a aderência às estatinas verificaram que apenas 41% dos pacientes aderiram a medicação prescrita. O principal motivo da não-aderência relatado foi o custo da droga em 67% dos casos [32]. Finalmente, segundo a Organização Mundial de Saúde [14], a baixa aderência aos medicamentos compõe hoje um dos principais desafios para a melhora das condições de saúde a nível mundial.

2.1.2 Métodos de aferição da aderência aos medicamentos

A aferição da aderência aos medicamentos pode ser realizada de forma direta ou indireta, e ainda de forma dicotômica (usou ou não usou) ou contínua, considerando o número de doses ingeridas ou proporção de doses ingeridas [33]. Todas as formas de aferição, no entanto, apresentam vantagens e desvantagens, sendo que nenhum método é considerado padrão ouro [13]. Dentre as mais utilizadas se destacam:

- Contagem de pílulas: utilizada em muitos ensaios clínicos onde a medicação é fornecida ao paciente [34]. É uma forma objetiva de controle, mas que exige tempo para as contagens, o paciente precisa retornar todos os frascos, e pode facilmente alterar os dados, por exemplo, descartando pílulas;

- Monitoramento da reposição da droga em farmácias [24]: muito utilizado internacionalmente, porém impossível de ser realizado a nível nacional pela necessidade de um sistema integrado de informação;

- Monitoramento eletrônico [35]: monitora a abertura do invólucro do medicamento, e é um dos métodos mais frequentemente empregado nos ensaios clínicos para avaliar a aderência do paciente ao tratamento medicamentoso. Tem resultados precisos e fáceis de analisar, mas possui alto custo;

- Mensuração do nível sérico da droga [36]: é um dado objetivo, utilizado para controle de algumas drogas como anticonvulsivantes. Tem maior acurácia, mas o custo é elevado, e, por ser invasivo, reflete menor grau de aceitação pelos pacientes. Além disto, não pode ser utilizado para todas as drogas;

- Questionamento ao paciente [13, 29]: é um dos métodos mais utilizados pela facilidade de aplicação, com uma especificidade de 87% e por ser isento de custos e riscos. No entanto, o questionamento direto pode induzir o paciente a fornecer respostas imprecisas, como exagerar sua aderência por receio de admitir que não esteja seguindo o tratamento prescrito. O cuidado por parte dos pesquisadores na forma de realização da entrevista deve ser uma preocupação constante.

Morisky [37] e colaboradores desenvolveram um teste para avaliar a aderência aos medicamentos. Trata-se de uma forma objetiva e padronizada de medida, que avalia o comportamento do paciente frente ao uso do medicamento prescrito. Está alicerçado nas respostas para quatro questionamentos, que envolvem: esquecimento, negligência, interrupção da droga após a melhora clínica ou na presença de efeitos colaterais. Classifica adesão de 0 a 4, sendo os pacientes com menor pontuação os mais aderentes. Foi adaptado por Goldberg [38], sendo acompanhado por quatro perguntas relativas à frequência. Sua validade já foi testada previamente e ele foi traduzido e utilizado no Brasil [16, 39]. Em estudo que avaliou a aderência ao tratamento farmacológico da hiperlipidemia em pacientes atendidos pela prefeitura de

Ribeirão Preto [39], foi encontrada porcentagem de 56% de baixa adesão em pacientes hiperlipidêmicos que faziam acompanhamento em Unidades Básicas de Saúde.

Outro estudo realizado na mesma cidade utilizando o teste de Morisky, em pacientes portadores de hipertensão arterial classificou como baixo grau de adesão o paciente que respondesse afirmativamente a pelo menos duas das questões. Mesmo com este critério menos rígido, o baixo grau de adesão encontrado foi de 55% dos pacientes estudados [40]. Rocha, em seu estudo já descrito anteriormente [16], também avaliou o comportamento de pacientes em uso de agentes anti-hipertensivos através do questionário Morisky, identificando que 63% dos pacientes relatam não aderência ao regime.

2.1.3 Preditores de baixa aderência aos medicamentos

A descrição dos motivos do abandono do tratamento varia muito entre classes sociais, regiões ou países, e ainda em relação à doença, seus sintomas e ao tempo de duração do tratamento. De forma geral, a magnitude da não aderência nos países em desenvolvimento assume características relacionadas ao nível de pobreza, aos recursos de saúde e ao acesso da população aos cuidados de saúde. Nos países em desenvolvimento como o Brasil, há que ser considerado o aspecto do custo, uma vez que para que o paciente possa aderir ou não ao tratamento é necessário que tenha acesso ao medicamento [41].

Os problemas de aderência ao tratamento com drogas podem estar associados a vários fatores, que segundo a descrição de Gusmão podem estar relacionados ao paciente (sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível socioeconômico); à doença (cronicidade, ausência de sintomas e conseqüências tardias); às crenças de saúde, de hábitos de vida e culturais (seriedade do problema, falta de conhecimento,

experiência com a doença e auto-estima); ao tratamento (custo, efeitos indesejáveis, esquemas terapêuticos complexos), à instituição (política de saúde, acesso ao serviço de saúde, tempo de espera versus tempo de atendimento) e também ao relacionamento com a equipe de saúde [17].

A decisão de não aderir a um determinado tratamento envolve valores pessoais e expectativas relacionadas a esta mudança, mas é uma decisão clara de rejeição ao plano de tratamento, e tem sérias consequências. Essa decisão pode estar relacionada à crença de que o medicamento não é necessário, à percepção de ineficácia terapêutica, ou à complexidade do esquema [2, 42].

Ao pesquisar-se aderência ao medicamento ou adesão a determinado tratamento é preciso ver o paciente como um ser social, dotado de medos, expectativas, interesses e valores culturais e sociais [41]. Na maioria das vezes, aquilo que para o profissional de saúde não é considerado como problema, motiva o abandono do tratamento pelo paciente. Este pode ter como preocupação central a melhora do seu estado clínico, seja por meio dos medicamentos ingeridos, ou de sua suspensão, do uso de chás, ou mesmo de outros rituais de cura que são muito frequentes na sociedade atual.

Estudos demonstraram que as medicações prescritas com dose única diária têm melhores taxas de aderência. Em uma revisão sistemática de 76 estudos [43], foi encontrada uma média de aderência de 50% em pacientes que tomam em torno de quatro doses diárias de medicamentos, sendo que o nível de aderência foi inversamente proporcional ao número de doses diárias.

Identificar os preditores de baixa aderência aos medicamentos, e que permitam intervenções preventivas nos grupos de maior risco, deverá ser de grande utilidade na

prática clínica, com melhora dos resultados dos tratamentos prescritos e diminuição dos custos aos sistemas de saúde.

2.1.4 Estratégias para aumentar a aderência às medicações

A aderência aos medicamentos é um comportamento individual do paciente, por isso, difícil de mensurar, monitorar e melhorar [44], e a recusa do paciente em aceitar o tratamento também precisa ser respeitada. No entanto, para que os profissionais da saúde possam auxiliar seus pacientes a melhorar a aderência às medicações e assim prover um sucesso maior do tratamento proposto, é necessário que reconheçam este problema e seus preditores [24], com o objetivo de aumentar a vigilância em relação a esse aspecto.

A não aderência às medicações é frequente e necessita de avaliação clínica e acompanhamento constante [21] já que pode responder favoravelmente a intervenções [35, 45], embora necessite de um trabalho intensivo e sua eficácia seja às vezes limitada. Uma vez identificado o problema, o envolvimento dos pacientes é essencial, com a discussão de alternativas para melhorar a aderência. A utilização de sistemas tecnológicos pode ser uma estratégia [46], mas a educação do paciente é necessária, com lembretes estruturados, aumento das re-consultas ou ligações telefônicas e a simplificação do regime de medicamentos [44].

Lee e colaboradores [45] avaliaram a eficácia de um programa de assistência farmacêutica em pacientes idosos em uso de crônico de medicações para doença arterial coronariana (DAC) nos EUA. Estes autores demonstraram que o uso de medidas como informação médica padrão, acompanhamento de um farmacêutico e dispensação especial com embalagens específicas com horários, demonstrou melhora significativa da aderência, com taxas de 95% na reavaliação em seis meses. Por outro

lado, a utilização de intervenções múltiplas concomitantes é onerosa e de difícil aplicação na prática clínica. Segundo Haynes [29], naqueles pacientes com pouca resposta ao tratamento, o questionamento ao paciente pode detectar em torno de 50% dos problemas de aderência. Este é um método factível na prática clínica, porém precisa ser sistematizado.

Tratamentos a curto prazo [29] respondem favoravelmente ao aconselhamento acerca da importância da aderência, fornecimento de instruções escritas e material de lembrete (calendários...). Já tratamentos longos [23], necessitam de intervenções adicionais com reforço da importância da aderência ao tratamento, negociação de prioridades com o paciente e oportunidades de acompanhamento mais frequente, seja com o próprio médico, enfermeiros, farmacêuticos ou mesmo membros da família. Material de instruções escritas, simplificação do regime terapêutico, aconselhamento sobre o regime, grupos de suporte (auto ajuda), lembretes sobre a medicação, registro diários de eventos relacionados ao medicamento, recompensas pelo esforço (reconhecimento explícito do esforço do paciente) também são de extrema valia. Para qualquer tipo de tratamento, o paciente precisa entender a importância do medicamento [47] para que seja um parceiro no cuidado à sua própria saúde.

Estudo recente [48] demonstrou relação favorável de custo-efetividade no fornecimento gratuito das drogas antiplaquetárias por operadora de seguro americana após a implantação de stent. Em outro estudo [1], após a modificação do fornecimento do clopidogrel que passou a ser condicionada apenas à justificativa da necessidade de seu uso, foi observado o aumento da taxa de utilização de clopidogrel nos primeiros 30 dias após o infarto de 35% para 88%. O tempo médio de acesso ao fármaco caiu de 9 para 0 dias e as taxas de eventos cardiovasculares em 1 ano reduziram de 15% para

11% ($p = 0,02$), sem aumento na ocorrência de sangramentos maiores. No entanto, esse modelo não é utilizado uniformemente em todos os estados americanos.

Essa prática poderia ser extrapolada para a nossa realidade, uma vez que são os usuários do sistema único de saúde os menos aderentes à terapia antiplaquetária dupla, mas o fornecimento gratuito das drogas vem sendo questionado [12] uma vez que isso implica no fornecimento de outros medicamentos aos usuários de saúde e na estabilidade financeira do sistema de saúde. A identificação de pacientes potencialmente não aderentes, a prescrição criteriosa, baseada em evidências, e até o controle à corrupção e desvio de verbas e políticas que permitam e facilitem o acesso aos medicamentos certamente são medidas a serem implementadas com brevidade [1], também no nosso meio.

2.2 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA ÀS MEDICAÇÕES EM CARDIOLOGIA

A preocupação com as baixas taxas de aderência aos regimes terapêuticos propostos aos pacientes com patologia cardíaca e suas sérias consequências é um fenômeno mundial [16, 39, 44, 45, 47]. Os avanços das pesquisas na área da cardiologia garantem benefícios cada vez maiores aos pacientes, que podem ser limitados pelas baixas taxas de aderência aos regimes propostos. Kulkarni e colaboradores avaliaram a aderência à medicação em pacientes com doença arterial coronariana, demonstrando uma taxa de apenas 54% de aderentes após um ano de tratamento. A escolaridade, estado civil, saúde mental (depressão/ansiedade) e número total de medicações diárias foram associados à baixa aderência ao medicamento [47]. Estima-se que a adesão ao regime terapêutico proposto, tais como mudança de estilo de vida, deva ser ainda inferior [29]. Esse comportamento limita os potenciais benefícios do regime terapêutico e está associado a piores prognósticos [23].

O regime de múltiplos medicamentos [45], muito frequente entre os pacientes cardiopatas idosos, dificulta ainda mais sua aderência aos medicamentos, especialmente quando se trata de doenças assintomáticas como a hipertensão e a hipercolesterolemia. Assim, muitas vezes, o regime terapêutico é intensificado, quando também a aderência ao medicamento precisaria ser avaliada e reforçada [24]. A simplificação do regime terapêutico e a compreensão de sua importância também poderiam trazer benefícios maiores aos pacientes [47].

Um estudo, realizado por Rocha e colaboradores, avaliou a aderência da população idosa de Porto Alegre a tratamentos anti-hipertensivos [16]. Esses autores identificaram que 63% dos apresentaram problemas de aderência, com os seguintes motivos: 33% dos pacientes deixaram de seguir sua prescrição por esquecimento, 25% por descuido com os horários de administração, 23% interromperam o tratamento pela melhora dos sintomas, e 26% aumentaram a quantidade de fármacos pela piora dos sintomas. A aderência foi menor em regimes mais complexos de tratamento, principalmente quando eram prescritas 4 doses ou mais de medicamentos por dia. Os autores sugerem a importância de um relacionamento colaborador da equipe para com o paciente, para que o paciente se sinta à vontade para relatar com fidedignidade sua conduta. A condução desse relacionamento inclui a definição de estratégias para a prescrição e para a orientação ao paciente, envolvendo uma equipe multidisciplinar e colaborativa.

2.3 IMPORTÂNCIA DA ADERÊNCIA ÀS MEDICAÇÕES EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS

2.3.1 Intervenções coronarianas percutâneas

O marco inicial da cardiologia intervencionista foi a realização da primeira angioplastia coronariana em 1977 por Andreas Grüntzig [49]. Atualmente, as

intervenções coronarianas percutâneas (ICPs) com implante de stents são a principal forma de revascularização do miocárdio, sendo que em 2004 e 2005 foram realizadas mais de um milhão de ICPs nos EUA [50]. A grande aceitação clínica desta técnica deve-se à diminuição significativa de complicações e de reestenose quando comparada à angioplastia coronariana convencional, conforme demonstrado por vários estudos anteriores [51-54].

As ICPs apresentam benefício clínico relevante em diversas apresentações clínicas da DAC. Em pacientes com angina estável, estão indicadas naqueles com angina refratária ao tratamento clínico ou com grande área de miocárdio em risco [55]. Na angina instável, demonstram benefício clínico significativo em pacientes com risco intermediário ou alto conforme a avaliação por escores de risco validados [56-58]. Nos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com supra desnivelamento do segmento ST, a recanalização da artéria relacionada ao infarto e implante de stent estão associadas à diminuição da mortalidade, de reinfarto e de necessidade de nova revascularização quando comparada ao tratamento fibrinolítico [59].

No entanto, atualmente a grande limitação das ICPs com stent convencionais é a possibilidade de reestenose no local tratado pelo stent. O risco de reestenose é maior em pacientes diabéticos, vasos finos e lesões longas [60, 61], e os stents farmacológicos (SF) foram desenvolvidos com o objetivo de diminuir a incidência desse problema [62]. Em virtude da inibição da hiperplasia neointimal por liberação local de agentes antiproliferativos, os SF estão associados com uma redução significativa na taxa de reestenose e revascularização da lesão alvo no seguimento de longo prazo [51, 63]. Porém o stent é um corpo estranho e posteriormente surgiu a trombose como problema decorrente destes dispositivos [7, 64-66].

No Brasil, um estudo recente demonstra que a utilização de stents farmacológicos cresceu significativamente nos últimos anos [67], sendo que houve melhora dos índices de sucesso, diminuição do óbito hospitalar e esses dispositivos vêm sendo utilizados em pacientes com condições de maior complexidade. Por outro lado, estudo realizado no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre com uma população de mais de quatro mil pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos, demonstrou que a minoria dos pacientes tratados contemporaneamente apresenta alto risco de reestenose [68]. Essa observação é importante no contexto da potencial aprovação dos SF pelo sistema único de saúde, já que poderia fornecer subsídio para liberação do seu uso somente naqueles pacientes com melhor relação custo-benefício.

2.3.2 Trombose após intervenções coronarianas percutâneas

A trombose após o implante dos stents coronarianos é pouco frequente, mas está associada à elevada incidência de morte e de infarto do miocárdio [8, 9, 69]. O retardamento da reendotelização neointimal tem sido um dos fatores implicados nesse fenômeno, mas Serruys [52] sugere que a causa mais comum de trombose precoce (que ocorre antes do trigésimo dia após o procedimento) do stent seja mecânica. A associação da expansão adequada da prótese com um adequado regime de anti-agregante plaquetário, com AAS + tienopiridínico diminuiu consideravelmente as taxas de trombose conforme demonstrado em estudos prévios [4, 70].

As causas da trombose tardia (que ocorre após trinta dias) após o implante de stents farmacológicos são provavelmente multifatoriais, já que a demora da cicatrização endotelial ocorre de maneira concomitante com outros fatores clínicos e do próprio procedimento, que causam potente estímulo trombogênico. As consequências da trombose tardia são devastadoras, tanto em pacientes submetidos ao

implante de stents convencionais ou farmacológicos [71, 72]. Bertrand et al [73] demonstraram que a terapia antiplaquetária dupla (ticlopidina + AAS) reduz a incidência de oclusão subaguda de stent comparado com a terapia de anticoagulação convencional.

Os principais preditores de trombose dos stents coronarianos foram a suspensão dos inibidores plaquetários, lesões de bifurcação, comprimento do stent, diâmetro luminal final, insuficiência renal, diabetes e múltiplos stents [5]. A trombose do stent também pode estar relacionada à resistência da aspirina e/ou do clopidogrel/ticlopidina [64] ou ainda somente ao clopidogrel [74], levando a maiores taxas de eventos cardiovasculares. A resistência a essa associação de drogas ainda não foi suficientemente estudada.

Os stents farmacológicos surgiram em 2001, após o relato do estudo FIM, realizado por Souza e Serruys [75, 76]. Posteriormente, os ensaios clínicos randomizados SIRIUS e TAXUS demonstraram que os stents eluídos com sirolimus e paclitaxel, respectivamente, proporcionavam uma diminuição significativa das taxas de restenose coronariana quando comparados aos stents convencionais, com redução de risco relativo de até 70% [77, 78]. No entanto, alguns anos após surgiram os primeiros relatos associando o uso dos stents farmacológicos a um aumento nas taxas de trombose, o que surge como potencial limitação destes dispositivos [5, 6, 65].

McFadden e colaboradores publicaram o primeiro estudo de trombose de stents farmacológicos logo após a suspensão dos tienopirídínicos, mais de um ano após os implantes [79]. No estudo BASKET, as taxas globais de mortalidade e IAM no seguimento clínico em 18 meses não foram diferentes entre os pacientes tratados com stents farmacológicos ou convencionais. No entanto, após a descontinuação do clopidogrel (entre os meses 7 e 18), os eventos ocorreram em 4,9% com os stents

farmacológicos versus 1,3% com os stents convencionais. Nesse período, as taxas de trombose tardia foram mais frequentes com os stents farmacológicos do que com os convencionais (2,6% vs. 1,3%) [7, 80]. Camenzind e col. apresentaram meta-análise demonstrando taxas significativamente aumentadas de morte ou infarto do miocárdio com o uso dos stents farmacológicos, supostamente por trombose dos stents (risco relativo 1,60; IC 95% 1.06-2.43)[81]. Nordmann e col, em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, demonstraram que o uso dos stents com sirolimus não foi associado à diferença na mortalidade cardíaca em 3 anos, mas na mortalidade não-cardíaca foi significativamente aumentada quando comparada aos stents convencionais(razão de chance 2,04; IC 95% 1,00 a 4,15) [82].

Em 2007, Kastrati e col. também descreveram taxas de morte e IAM similares com o uso de stents convencionais ou farmacológicos, mas o stent farmacológico esteve associado a taxas de trombose um pouco maiores às observadas com uso de stent convencional [64]. No entanto, inúmeros estudos mais recentes demonstraram que a trombose ocorre de forma similar nos stents farmacológicos e convencionais. E os stents farmacológicos não foram associados com risco aumentado de morte e infarto do miocárdio (IAM) na maioria das situações clínicas e angiográficas e quando terapia antiplaquetária dupla adequada foi mantida [83-85].

2.3.3 Regimes antiplaquetários adjuntos às intervenções coronarianas percutâneas

A evolução da cardiologia intervencionista, com o surgimento da angioplastia com balão, implante de stent metálico, e posteriormente o advento do stent farmacológico, foi também acompanhada pela evolução do regime de anticoagulação, utilizado para prevenção de eventos cardiovasculares agudos e de trombose. Inicialmente, a terapia indicada era a administração de AAS + heparina endovenosa, o

que, considerando o calibre dos introdutores arteriais e a predominância do acesso arterial por via femoral utilizados naquela época resultava em longos períodos de internação e complicações hemorrágicas frequentes [86].

Quando os stents foram introduzidos na prática clínica, a anticoagulação oral prolongada passou a ser utilizada com o objetivo de evitar a trombose subaguda e tardia. Posteriormente, estudos randomizados demonstraram redução dos eventos cardiovasculares, da hemorragia e das complicações vasculares com a utilização de terapia antiplaquetária dupla (ticlopidina + AAS) *versus*(*vs*) regime de anticoagulação (AAS + heparina + anticoagulação oral) [73, 87]. Por outro lado, a ticlopidina apresentava as limitações de latência prolongada para o início do seu efeito terapêutico biológico (24/48h) sendo recomendada sua administração de 2 a 3 dias antes da ICP, o que limitava sua utilização em procedimentos de urgência. Os efeitos adversos, embora pouco frequentes, da ticlopidina incluem náuseas, vômitos e diarreia, além de efeitos hematológicos graves como a neutropenia.

Estudos mais recentes avaliaram o efeito do clopidogrel (cujos metabólitos alcançam níveis plasmáticos em aproximadamente uma hora após sua administração e apresenta efeitos colaterais ainda menos frequentes) sozinho ou associado ao AAS [88]. Steinhubl et al. demonstraram redução significativa de eventos isquêmicos com a utilização de AAS associado ao clopidogrel [89].

Atualmente, a recomendação de manutenção da terapia antiplaquetária dupla após implantação de stent convencional é bem estabelecida: ticlopidina ou clopidogrel por um mês associado ao AAS por tempo indeterminado [10]. Em pacientes tratados com stents farmacológicos, está indicado o uso de AAS por tempo indeterminado, mas persiste a incerteza em relação ao tempo de uso da terapia antiplaquetária dupla [3, 90], e também quanto à dose de ataque do tienopiridínico [89, 91, 92]. O tempo de

administração do clopidogrel pode ser aumentado para 12 meses ou mais para aqueles pacientes sem risco maior de sangramento [66, 93-95], mas deve ser individualmente analisado. Lagerqvist e colaboradores [66] sugerem que a terapia antiplaquetária por um ano após o implante de stents farmacológicos pode estar associada a benefícios clínicos. Esses autores demonstraram incidência menor de mortalidade e IAM nos primeiros seis meses, mas aumento de eventos em longo prazo, após a suspensão dos antiplaquetários (risco relativo, 1,23; 95% [CI], 1,02 a 1,48). Independente do tempo de uso, seis meses, um ano ou período mais prolongado, a suspensão prematura do tienopirídínico pode provocar sérias consequências aos pacientes, e é o principal preditor de trombose do stent [10, 96].

Um novo agente tienopiridínico, o prasugrel, mostrou-se efetivo na redução dos desfechos primários [97] e da trombose em até 50% [98], não somente nos stents farmacológicos, mas também em pacientes tratados com stents convencionais. Por outro lado, foram observadas maiores taxas de sangramento nos pacientes tratados com prasugrel quando comparados àqueles tratados com clopidogrel (2,4% vs 1,8% p= 0,03). Esse achado foi confirmado em outro estudo por Murphy e colaboradores, que demonstraram redução significativa no risco relativo de morte cardíaca, infarto e acidente vascular encefálico favorecendo o uso do prasugrel (9,9% vs 12,1%, p< 0,001) [99]. No entanto, serão necessários estudos mais específicos para avaliar seu benefício em subgrupos de maior risco.

A suspensão precoce de qualquer uma das drogas da terapia antiplaquetária dupla em pacientes submetidos ao implante de stents farmacológicos deve ser realizada somente em caso de risco de vida por sangramentos [52], já que o fator mais importante após o sucesso do procedimento é justamente o uso das drogas conforme esta recomendação. Em caso de suspensão, a terapia antiplaquetária deve ser re-

iniciada tão logo possível, oportunizando ao paciente a redução de eventos adversos [100].

A terapia antiplaquetária dupla é considerada como o maior fator de segurança para o paciente pós ICP com stent, especialmente o farmacológico [52], sendo necessária a avaliação sobre a aderência deste paciente ao medicamento, não somente a curto como a longo prazo.

2.3.4 Aderência aos tienopiridínicos após as intervenções coronarianas percutâneas

A não aderência (NA) à terapia antiplaquetária dupla após o implante de stents coronarianos é um dos principais preditores de trombose do stent, de infarto do miocárdio e de morte [5], dado que reforça a importância do estudo da aderência.

Em estudo observacional recente [101], Park e col. demonstraram que 6% dos pacientes que interromperam a terapia antiplaquetária após seis meses da ICP, e nesse subgrupo 3% desenvolveram trombose do stent. Outros 3% interromperam o tratamento antes dos seis meses, sendo que destes 7,8% desenvolveram trombose do stent. A taxa de óbito entre os pacientes que desenvolveram trombose tardia foi de aproximadamente 40%, e a descontinuidade da terapia antiplaquetária foi indicada como maior preditor de trombose tardia.

No estudo BASKET-LATE, após a suspensão dos antiplaquetários seis meses após a ICP, as taxas de trombose foram significativamente maiores nos stents farmacológicos do que nos convencionais (2,6% vs 1,3%), bem como IAM e morte (4,9% vs 1,3%) [7]. Além disso, esse estudo demonstra que dos 7 aos 18 meses todas as seis mortes cardíacas e 20 dos 23 infartos (87%) ocorreram em pacientes com stent farmacológico. Por outro lado, foi observada tendência a taxas de reestenose menores

nos pacientes tratados com stents farmacológicos, com taxas globais de eventos semelhantes (9,3% vs 7,9%).

Spertus e colaboradores [6] demonstraram que 13,6% dos pacientes interromperam o tratamento com antiagregante plaquetário após stent coronariano farmacológico antes do trigésimo dia, sendo que a mortalidade (7,5% vs 0,7%, $p < 0,0001$) e a re-internação hospitalar em um ano (23% vs 14%, $p < 0,08$) foram significativamente aumentadas nesses pacientes. Esses autores demonstraram ainda que apenas a baixa escolaridade teve relevância estatística, mas outros fatores demonstraram tendência à associação com a baixa aderência como idade avançada, estado civil (solteiro), falta de instruções em relação ao medicamento, doença cardiovascular pré-existente e custo excessivo.

Em estudo recente Werkum e col. apontam a descontinuação do clopidogrel após o implante de stent coronário, presença de lesões próximas a lesão alvo, e concomitante doença arterial maligna como os mais fortes preditores de trombose do stent. Esses fatores de risco para trombose também podem variar segundo as diferentes indicações para ICP e diferem para as diferentes categorias de trombose (precoce vs tardia) [102].

A baixa aderência às terapias antiplaquetárias após stent coronariano levou a American Heart Association [10] a publicar artigo baseado em evidências, com estratégias e recomendações de conduta para a comunidade médica. Esse tem como objetivo central o aumento das taxas de adesão ao tratamento antiplaquetário e dedicação de maior atenção à questão da aderência à medicação por parte dos profissionais da saúde das mais diversas categorias.

Mesmo considerando a importância de um adequado regime antiplaquetário após o implante de stents, não há estudos nacionais que abordem especificamente a

adesão à terapia antiplaquetária após o implante de stent coronariano. O conhecimento dos índices de aderência a essas drogas, dos principais preditores de baixa aderência, bem como o possível uso de um escore preditivo seria importante para o desenvolvimento de políticas de maior adesão para esse meio.

3 JUSTIFICATIVA

O conhecimento sobre as taxas de adesão aos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos, bem como os preditores de não aderência ao tratamento é pequeno, principalmente em nosso meio. Não existe estudo nacional que tenha avaliado essa questão, e escores de risco para esse desfecho não foram relatados mesmo na literatura internacional, o que justifica plenamente a realização deste estudo.

4 HIPÓTESE

No Brasil a aderência aos tienopiridínicos após implante de stent coronariano pode ser menor do que no âmbito internacional. Os preditores de baixa aderência a este tratamento podem ser identificados em um estudo de coorte contemporânea, e combinados em um escore de risco que permita estratificação dos pacientes com base no risco de baixa aderência identificado antes do procedimento.

5 OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar a aderência aos tienopiridínicos em trinta dias após o implante de stents coronarianos em uma coorte prospectiva de pacientes tratados contemporaneamente em um centro de referência para cardiologia intervencionista.

ESPECÍFICOS:

- Descrever a frequência da suspensão dos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos;
- Descrever a frequência de problemas de aderência aos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos, conforme avaliado pelo Questionário de Morisky;
- Identificar os fatores preditores da suspensão dos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos;
- Desenvolver um escore de pontos para estratificação do risco da suspensão dos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos;
- Avaliar a acurácia diagnóstica de um escore de risco para suspensão dos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos e para problemas de aderência conforme avaliado pelo Questionário de Morisky;

6 REFERÊNCIAS

- [1] Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, Melo M, Cox J, Rinfret S, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *The N Engl J Med*. 2008; 359(17):1802-10.
- [2] Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117(8):1028-36.
- [3] Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 116(7):745-54.
- [4] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001; 103(15):1967-71.
- [5] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293(17):2126-30.
- [6] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006; 113(24):2803-9.
- [7] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12):2584-91.

- [8] Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*. 2007; 115(22):2842-7.
- [9] Burzotta F, Parma A, Pristipino C, Manzoli A, Belloni F, Sardella G, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *European Heart Journal*. 2008 Nov 5.
- [10] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007; 115(6):813-8.
- [11] Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975; 1(7918):1205-7.
- [12] Wilensky GR. Strategies to improve medication compliance by Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2008; 117(10):1252-4.
- [13] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-97.
- [14] Organization WH. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html 2003.

- [15] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60(7):657-65.
- [16] Rocha CH, Oliveira APO, Ferreira C, Faggiani FT, Schroeter G, Souza ACA, et al. Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008; 13(sup):703 - 10.
- [17] Gusmão JL, Mion Jr. D. Adesão ao tratamento – conceitos. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(1):23-5.
- [18] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*. 2003; 6(5):566-73.
- [19] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8):1296-310.
- [20] Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288(4):462-7.
- [21] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155(4):772-9.
- [22] Yan AT, Yan RT, Tan M, Huynh T, Soghrati K, Brunner LJ, et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J*. 2007; 154(6):1108-15.
- [23] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288(22):2868-79.

- [24] Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittiel JA, Pladevall M, Kerr EA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation*. 2008; 117(22):2884-92.
- [25] Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002; 288(4):455-61.
- [26] Schneeweiss S, Patrick AR, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ. Adherence to statin therapy under drug cost sharing in patients with and without acute myocardial infarction: a population-based natural experiment. *Circulation*. 2007; 115(16):2128-35.
- [27] Colombrini MR, de I'opes M H, de Figueiredo RM. Adherence to the antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Rev Esc Enferm USP*. 2006; 40(4):576-81.
- [28] Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther*. 2008; 30(10):1893-907.
- [29] Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22):2880-3.
- [30] Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. *Perspectiva Pública e Privada. Arq Bras Cardiol*. 2005; 85(1):3-8.
- [31] Dewulf N, Monteiro R, Passos A, Vieira E, troncon L. Investigação sobre adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(4):575 - 784.

- [32] Mansur AP, Mattar AP, Tsubo CE, Simao DT, Yoshi FR, Daci K. Prescription and adherence to statins of patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 76(2):111-8.
- [33] Fuchs S, Castro M, Fuchs F. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: Análise das evidências. *Hipertensão.* 2004; 7(3):90 - 3.
- [34] Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens.* 2006; 13(1):30-4.
- [35] Rieckmann N, Kronish IM, Haas D, Gerin W, Chaplin WF, Burg MM, et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2006; 152(5):922-7.
- [36] Shemesh E, Yehuda R, Milo O, Dinur I, Rudnick A, Vered Z, et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2004; 66(4):521-6.
- [37] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67-74.
- [38] Goldberg AI, Cohen G, Rubin AH. Physician assessments of patient compliance with medical treatment. *Soc Sci Med.* 1998; 47(11):1873-6.
- [39] Garcia R. Os fatores da aderência ao tratamento farmacológico de hiperlipidemias em pacientes atendidos pela secretaria municipal de saúde de Ribeirão Preto. *Dissertação mestrado em saúde na comunidade.* Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo 2003.
- [40] Strelec MAAM, Pierin AMG, Mion Jr. DM. A Influência do Conhecimento sobre a Doença e a Atitude Frente à Tomada dos Remédios no Controle da Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81(4):343-8.

- [41] Leite S, Vasconcellos M. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2003; 8(3):775 - 82.
- [42] Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 1(66(7)):657-64.
- [43] Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens*. 1988; 1(3 Pt 1):309-12.
- [44] Simpson RJ, Jr. Challenges for improving medication adherence. *JAMA*. 2006; 296(21):2614-6.
- [45] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(21):2563-71.
- [46] Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB, McPhee SJ. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a Department of Veterans Affairs Health Care System: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):202-8.
- [47] Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006; 151(1):185-91.
- [48] Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2008; 117(10):1261-8.

- [49] Gruntzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses--experiments and morphology. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1977; 107(44):1588.
- [50] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117(4):e25-146.
- [51] Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004; 116(4):253-62.
- [52] Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006; 354(5):483-95.
- [53] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 331(8):496-501.
- [54] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331(8):489-95.
- [55] Mattos LA, Neto PAL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(4 supl):1-58.
- [56] Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive

strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006; 368(9540):998-1004.

[57] Wylie JV, Murphy SA, Morrow DA, de Lemos JA, Antman EM, Cannon CP. Validated risk score predicts the development of congestive heart failure after presentation with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: results from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Am Heart J*. 2004;148(1):173-80.

[58] Kim J, Henderson RA, Pocock SJ, Clayton T, Sculpher MJ, Fox KA. Health-related quality of life after interventional or conservative strategy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: one-year results of the third Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA-3). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(2):221-8.

[59] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351):13-20.

[60] Gottschall CA, Quadros AS, Sarmiento-Leite R. Predictive score for target vessel revascularization after bare metal coronary stenting. *J Invasive Cardiol*. 2006; 18(1):22-6.

[61] Holmes DR, Jr., Hirshfeld J, Jr., Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB, 3rd. ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(5):1471-82.

[62] Holmes DR, Jr., Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004; 109(5):634-40.

- [63] Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 294(7):819-25.
- [64] Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007; 356(10):1030-9.
- [65] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007; 369(9562):667-78.
- [66] Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007; 356(10):1009-19.
- [67] Cardoso C, Quadros A, Mattos L, Gottschall C, SarmientoLeite R, MarinNeto J. Perfil de uso dos stents Farmacológicos no Brasil: Dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89:356-61.
- [68] Quadros AS, Gottschall CAM, Diemer F, Diehl D, Sarmiento-Leite R, Rodrigues APR, et al. Perfil de risco de reestenose em pacientes submetidos a implante de stents coronarianos convencionais *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008; 16(2):155-9.
- [69] Quadros ASd, Gomes HB, Gottschall CAM. Análise Crítica do Risco de Trombose dos Stents Farmacológicos. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2007; 11:1-5.
- [70] Cook S, Windecker S. Early stent thrombosis: past, present, and future. *Circulation*. 2009; 119(5):657-9.

- [71] Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(10):1043-51.
- [72] Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006; 151(6):1260-4.
- [73] Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998; 98(16):1597-603.
- [74] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):354-62.
- [75] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001; 103(2):192-5.
- [76] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001; 104(17):2007-11.
- [77] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(3):221-31.

- [78] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349(14):1315-23.
- [79] McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364(9444):1519-21.
- [80] Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366(9489):921-9.
- [81] Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007; 115(11):1440-55; discussion 55.
- [82] Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006; 27(23):2784-814.
- [83] Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(7):1350-5.
- [84] Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med*. 2007; 357(14):1393-402.
- [85] Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370(9591):937-48.

- [86] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(7):447-52.
- [87] Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996; 334(17):1084-9.
- [88] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):234S-64S.
- [89] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(19):2411-20.
- [90] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007; 297(2):159-68.
- [91] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005; 111(20):2560-4.
- [92] Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation.* 2005; 111(20):2557-9.
- [93] King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline

Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117(2):261-95.

[94] Steinhubl S. Thienopyridines After Coronary Stent Implantation: Which drug, which dose, and for how long? XXX Congresso da SBHCI. BRASIL; 2008.

[95] Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REGistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*. 2007; 115(25):3181-8.

[96] Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007; 115(8):1051-8.

[97] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20):2001-15.

[98] Bavry AA, Bhatt DL. Drug-eluting stents: dual antiplatelet therapy for every survivor? *Circulation*. 2007; 116(7):696-9.

[99] Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008; 29(20):2473-9.

[100] Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation*. 2008; 118(21):2139-45.

[101] Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006; 98(3):352-6.

[102] van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(16):1399-409.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

**ESCORE DE RISCO PREDIZ ADERÊNCIA AO TIENOPIRIDÍNICO APÓS
IMPLANTAÇÃO DE STENT CORONARIANO**

Investigação Clínica, Artigo Original – Am Heart J. 03 de Junho de 2009.

**ESCORE DE RISCO PREDIZ A ADERÊNCIA AO TIENOPIRIDÍNICO APÓS
IMPLANTE DE STENTS CORONARIANOS**

A risk score predicts thienopyridine adherence after coronary stent implantation

Título resumido: Escore de risco para aderência ao tienopiridínico

Short Title: A Risk Score for Thienopyridine Adherence

Autores: Dulce Inês Welter*, Alexandre Schaan de Quadros**

* Mestrando em Ciências da Saúde: Cardiologia, Fundação Universitária de
Cardiologia

** PPG Ciência da Saúde: Cardiologia FUC

Endereço para correspondência:

Prof. Alexandre Quadros, Unidade de Pesquisa do IC/FUC

Av. Princesa Isabel, 370. Santana CEP: 90620-001. Porto Alegre – RS / Brasil.

Fone: 55-51-3230.3757 / 55-51-3230.3777 Fax: 55-51-3217.2035

e-mail: alesq@terra.com.br/dulceiw@terra.com.br

Contagem de palavras: 4.352 (texto, referências)

RESUMO ESTRUTURADO

INTRODUÇÃO: A descontinuação prematura do antiplaquetário após o implante de stents coronarianos está associada ao aumento das taxas de trombose, infarto do miocárdio e morte. O nosso objetivo foi desenvolver um escore de risco para aderência aos tienopiridínicos após esses procedimentos.

MÉTODOS: Os pacientes foram prospectivamente incluídos entre dezembro de 2007 e março de 2008. Após um mês, os pacientes foram questionados sobre o uso do tienopiridínico, e o questionário Morisky foi aplicado. Análise multivariada identificou os preditores da descontinuação dos tienopiridínicos. Essas variáveis foram incluídas no escore, pontos foram atribuídos a cada variável de acordo com sua razão de chance, e a curva ROC foi calculada.

RESULTADOS: A média de idade dos 400 pacientes incluídos foi $60,99 \pm 10,35$ anos e 66 (16,5%) haviam descontinuado o tienopiridínico no trigésimo dia. O escore de risco variou de 0 - 14 pontos e as seguintes variáveis foram inclusas: solteiro (1 ponto), síndrome coronariana aguda (1), não-diabético (1), falta de seguro privado de saúde (4), e salário (< 2 salários mínimos = 7, 2-3 salários mínimos = 3). O escore de risco apresentou associação significativa com a suspensão do tienopiridínico: 0-4 pontos = 0% dos pacientes suspenderam a droga; 5-8 = 7%; 9-12 = 20%; $>13 = 37%$ ($p < 0,0001$; estatística $c = 0,76$). O escore de risco também foi associado com aderência completa à medicação (Morisky = 0; $p < 0,0001$).

CONCLUSÃO: O escore de risco descrito neste estudo, baseado em variáveis obtidas antes do implante de stent, foi fortemente associado com a suspensão dos tienopiridínicos e completa aderência ao tratamento

Palavras chaves: Stents Coronarianos / Tienopiridínico / Aderência ao tratamento

STRUCTURED ABSTRACT

BACKGROUND: Premature discontinuation of antiplatelet therapy after coronary stenting is associated with increased rates of stent thrombosis, myocardial infarction, and death. We sought to develop a risk score for thienopyridine adherence for patients treated with coronary stents.

METHODS: Patients were prospectively included between December 2007 and March 2008. In the one-month follow-up, all patients were asked if they have stopped thienopyridines, and the Morisky Questionnaire was applied. Multivariate analysis identified predictors of thienopyridine discontinuation, points were assigned to each variable according to the odds-ratios, and the c-statistic of the score was calculated.

RESULTS: The mean age of the 400 patients included was 60.99 ± 10.35 years, and 66 patients (16.5%) stopped thienopyridines after one month. Patient reasons for drug discontinuation were cost (62%), lack of information regarding the importance of treatment (17%), and recommendation to stop treatment by another doctor (15%). The risk score ranged from 0 to 14 points, and the following variables were included: unmarried (1 point), acute coronary syndrome (1 point), nondiabetic (1 point), lack of private health insurance (4 points) and salary (up to 2 minimum wages=7 points, and 2 to 3 minimum wages=3 points). The risk score was strongly associated with thienopyridine discontinuation: 0-4 points = 0% of the pts stopped thienopyridines; 5-8 = 7%; 9-12 = 20%; $\geq 13 = 37%$ ($p < 0.0001$; c-statistic = 0.76). The risk score was also significantly associated with complete adherence (Morisky score=0) ($p < 0.0001$).

CONCLUSIONS: A risk score based on variables obtained before stent implantation accurately predicts thienopyridine discontinuation and complete treatment adherence.

Key words - Coronary Stents / Thienopyridine / Treatment Adherence

INTRODUÇÃO

O advento de novos fármacos e melhorias nas tecnologias em saúde estão associados à maior complexidade do tratamento e a um aumento substancial nos custos e valores [1], o que restringe o acesso a esses recursos. A baixa adesão a tratamentos médicos é extremamente frequente, implicando sérias complicações aos pacientes e aumento significativo de custos para os sistemas de saúde [2]. Após o implante de stents coronarianos, a suspensão precoce dos tienopiridínicos é o principal preditor de trombose do stent, de infarto do miocárdio e de morte [3-7]. A trombose dos stents não é uma entidade frequente, mas está associada com elevada incidência de morte e de infarto do miocárdio após o implante de stents coronarianos convencionais ou farmacológicos [8, 9]. A magnitude desse problema levou recentemente a American Heart Association a publicar um alerta, sugerindo estratégias e recomendações de conduta [10]. O objetivo principal dessa iniciativa é o aumento das taxas de aderência ao regime antiplaquetário e maior atenção à questão da aderência à medicação por parte dos profissionais da saúde das mais diversas categorias.

Em estudo recente de Spertus et al, 13,6% dos pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos suspenderam o clopidogrel antes do trigésimo dia [6]. Esses pacientes apresentaram um aumento significativo da taxa de mortalidade quando comparados aqueles que mantiveram o uso do tienopiridínico (7,5% X 0,7%, $P < 0,0001$). Levando em conta esses resultados, e com o objetivo de melhorar a aderência ao tratamento antiplaquetário, algumas intervenções têm sido propostas. O fornecimento gratuito de medicamentos aos doentes apresentou boa relação de custo-efetividade após implante de stents [11], com melhora nas taxas de aderência de 35% para 88% e uma redução do tempo de acesso à medicação de 9 a 0 dias [1]. A taxa de

eventos cardiovasculares em 1 ano foi reduzida de 15% para 11% ($p = 0,02$), sem um aumento de sangramentos maiores.

Além da questão dos custos, muitos autores têm estudado os problemas de aderência após o implante de stents coronarianos [2, 10, 12], mas os preditores da suspensão do tienopiridínico não estão bem estabelecidos [6]. A identificação desses indicadores, bem como a utilização de um escore de risco para sua avaliação mais acurada, poderá constituir um importante instrumento para melhorar a aderência o tratamento. Os escores de risco têm desempenhado um papel importante na prática clínica moderna, mas devem ser ferramentas simples, com alta acurácia e de fácil aplicabilidade clínica [13, 14]. A identificação dos preditores de suspensão dos tienopiridínicos após o implante de stents coronarianos e o desenvolvimento de um escore preditivo de risco foram os objetivos do presente estudo.

MÉTODOS

Pacientes

Pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos em um centro de referência para cardiologia intervencionista no período de novembro de 2007 a março de 2008 foram considerados elegíveis para inclusão no estudo. Os critérios de exclusão foram a participação em estudos envolvendo tratamento com antiplaquetários, insucesso dos procedimentos, eventos cardiovasculares maiores durante a internação, e recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local.

Logística

As características clínicas, socioeconômicas e angiográficas dos pacientes foram coletadas pelos investigadores imediatamente após a realização dos procedimentos e incluídas em banco de dados informatizado. Todas as intervenções foram feitas em vigência de aspirina 100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia [10]. A dose de ataque do clopidogrel foi 300mg por via oral administrado pelo menos seis horas antes do procedimento. Em procedimentos de emergência, uma dose de 600 mg de clopidogrel foi administrada imediatamente antes do procedimento. No momento da alta hospitalar, todos os pacientes foram instruídos para o uso do tienopiridínico por tempo mínimo de 30 dias e da aspirina indefinidamente. Os procedimentos de implante de stents seguiram as rotinas descritas na literatura [15]. Aspectos clínicos, tais como o tipo e número de stents implantados, o uso de outros dispositivos e farmacologia adicional, ficaram a critério dos operadores.

Seguimento

Todos os pacientes foram entrevistados, por ligação telefônica, 30 dias após a realização dos procedimentos para avaliação da aderência ao tratamento médico. O desfecho principal do estudo foi a descontinuação do tienopiridínico, definida como o relato da suspensão da medicação pelo paciente. Aqueles que referiram interrupção do medicamento foram questionados acerca dos motivos. Em todos os pacientes, foi aplicado o questionário de Morisky [16] para avaliação do grau de aderência à terapia medicamentosa. Nesse teste, avalia-se a aderência aos medicamentos de forma objetiva e padronizada, considerando o comportamento do paciente frente ao uso do medicamento prescrito e não somente a suspensão da droga. O teste é baseado em quatro questões, que envolvem esquecimento, negligência, interrupção da droga após melhora clínica e na presença de efeitos colaterais. A aderência é classificada de 0 a 4: aqueles pacientes com 0 pontos são totalmente aderentes à sua medicação e aqueles com maior pontuação os menos aderentes. Nesse estudo foi utilizada a adaptação de Goldberg [17] que permite ao paciente a oportunidade para falar sobre as causas da descontinuação. Atraso de dose foi considerado variação de horário superior a duas horas em relação ao horário em que a dose deveria ter sido tomada.

Análise Estatística

As características dos pacientes que descontinuaram o tienopiridínico foram comparadas àquelas dos pacientes que mantiveram seu uso até o trigésimo dia. Os dados foram analisados em programa estatístico SPSS 11.0 para Windows. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão e as categóricas conforme seus percentuais. As comparações entre os grupos de pacientes que descontinuaram o tienopiridínico e aqueles que seguiram seu uso foram

realizadas utilizando o teste t para dados independentes, e as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer. Para o cálculo do tamanho de amostra, foi considerado um percentual de descontinuação de 20% com variação de 3,5%, e um intervalo de confiança de 95%, totalizando 400 pacientes. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

As variáveis associadas à descontinuação na análise univariada ou classificadas como preditores de descontinuação em estudos prévios foram incluídas em modelos de regressão logística múltipla. O modelo com melhor calibração foi escolhido de acordo com o teste de Hosmer-Lemeshow Goodness-of-fit [18]. Com base nesse modelo, foi desenvolvido um escore de risco para descontinuidade do tienopiridínico, com pontos atribuídos proporcionalmente às razões de chance (RC) obtidas através da análise multivariada. As variáveis contínuas foram categorizadas conforme os pontos de corte que possibilitaram melhor predição do desfecho primário. A acurácia diagnóstica do escore para identificar as taxas de descontinuação e aderência completa (definido por um Morisky escore = 0) foram avaliadas pela estatística c.

RESULTADOS

No período do estudo, 405 pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo que o seguimento clínico foi completo em 400 indivíduos (99%), com uma média de 30 ± 4 dias após a realização do procedimento. A descontinuação do tienopiridínico foi relatada por 66 pacientes (16,5%). Segundo a avaliação pelo Questionário de Morisky, 102 pacientes adicionais (25%) apresentaram problemas de aderência.

As características clínicas dos pacientes estão demonstradas na tabela 1. A média de idade foi de $61 \pm 10,4$ anos e 65% eram do sexo masculino. Em relação aos fatores de risco para doença arterial coronariana, os dois grupos foram semelhantes, com exceção de uma tendência para um menor número de diabéticos (15% vs 27%, $p = 0,06$) e de um percentual significativamente maior de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (8% vs 2%, $p = 0,022$), naqueles que interromperam o tienopiridínico. Esse grupo de pacientes apresentou as seguintes diferenças estatisticamente significativas quando comparado ao grupo que manteve a medicação: maior percentual de solteiros (15% vs 5%; $p=0,02$), mais frequentemente falta de seguro privado de saúde (97% vs 79% $p < 0,0001$) e renda < 2 salários mínimos (80% vs 46%, $p < 0,0001$). Os pacientes que interromperam os tienopiridínicos também foram mais frequentemente admitidos através da sala de emergência (38% vs 19%, $p = 0,009$), com diagnóstico de síndrome coronariana aguda (62% vs 41% $p = 0,003$), e tinham um nível de escolaridade inferior (6,3 anos vs 7,7 anos, $p = 0,008$).

As causas de descontinuidade do tienopiridínico foram as seguintes: 41 pacientes (62%) relataram que o custo do medicamento foi o motivo da suspensão, 11 pacientes (17%) relataram não ter recebido informações suficientes sobre a importância da terapia antiplaquetária, 10 pacientes (15%) receberam orientação de

outro médico para suspensão da droga, 1(1,5%) relatou alergia, 1(1,5%) relatou sangramento urinário, 1(1,5%) apresentou acidente vascular cerebral e 1(1,5%) recusou-se a aceitar a orientação médica de tomar a medicação. Os pacientes que descontinuaram o tienopiridínico referiram mais frequentemente não estar cientes da importância do seu uso, quando comparados àqueles que mantiveram o tratamento (50% vs 26% $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os pacientes que mantiveram o uso do tienopiridínico e os que o descontinuaram em relação ao acesso a fornecimento gratuito da droga (amostras gratuitas) (34% vs 22%, $p = ns$).

Considerando a avaliação pelo Questionário de Morisky, observamos que 102 pacientes (25%) apresentaram problemas relacionados à aderência, mas não descontinuaram a medicação. Desses, 58 pacientes (57%) apresentaram melhor aderência (classificação 1 e 2), considerando que houve esquecimento ou deixaram de tomar o tienopiridínico uma ou mais vezes por mês. No entanto, 44 pacientes (43%) apresentaram problemas sérios relacionados à aderência (classificação 3 e 4): atrasaram o horário ou deixaram de tomar o tienopiridínico algumas vezes por semana ou por dia.

A tabela 2 mostra o modelo final de análise multivariada para interrupção do tienopiridínico com a melhor calibração para esta população, de acordo com o teste de *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit* (qui-quadrado=1,92; $p=0,96$). Os preditores independentes da descontinuação do tienopiridínico foram: indivíduos solteiros (RC= 2,48; $p=0,046$), falta de seguro de saúde privado (RC= 4,68; $p= 0,041$), síndromes coronarianas agudas (RC= 2,31; $p= 0,004$), não diabéticos (RC= 2,20; $p= 0,041$) rendimento inferior a dois salários mínimos (RC= 8,23; $p < 0,001$) e de dois a três salários mínimos (RC= 4,46; $p= 0,021$). Outras variáveis incluídas na regressão

múltipla, mas não mantidas no modelo final, foram: idade, sexo, insuficiência cardíaca crônica e procedimentos de emergência.

O escore de risco desenvolvido com base nos resultados da análise multivariada é apresentado na Tabela 3, e variou de 0 a 14 pontos. A Figura 1 mostra as taxas de descontinuação do tienopiridínico após 30 dias de acordo com os níveis de pontuação do escore: 0 - 4 pontos = 0% dos pacientes interromperam o medicamento; 5 - 8 pontos = 7%; 9 - 12 pontos = 20%; > 12 pontos = 37 % ($p < 0,001$; estatística $c = 0,764$). O escore de risco também foi fortemente associado à completa adesão ao tratamento, como avaliado pelo questionário Morisky ($p < 0,0001$; estatística $c = 0,74$).

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos a aderência ao tienopiridínico trinta dias após o implante de stents coronarianos em uma coorte prospectiva de 400 pacientes, e os preditores independentes da descontinuação da droga foram salário, falta de plano de saúde privado, estado civil, ausência de diabetes mellitus e apresentação clínica da doença arterial coronariana. Um escore de risco baseado nessas variáveis apresentou muito boa acurácia diagnóstica para interrupção do tienopiridínico com estatística c de 0,76. O escore também foi associado à aderência daqueles pacientes que não abandonaram o tratamento. A importância desses resultados baseia-se no fato de que a não aderência à terapia antiplaquetária dupla é o maior preditor de trombose após o implante de stents coronarianos, com alta incidência de eventos cardiovasculares adversos associados. Essa informação pode ser útil para orientar estratégias para reforçar a aderência em subgrupos vulneráveis de pacientes, e também pode ajudar na decisão de implantar ou não stents farmacológicos naqueles pacientes com maior risco de descontinuação do tienopiridínico.

A incidência de problemas relacionados à aderência ao tienopiridínico no presente estudo foi de 42%: além dos 16,5% de pacientes que interromperam medicação, outros 25% apresentaram algum problema relacionado à aderência através da avaliação com o questionário Morisky. Isso reforça a necessidade de implementação de estratégias que visam aumentar a aderência dos pacientes, e também a avaliação de outras opções terapêuticas para aqueles com taxas de não-adesão mais elevadas.

A recomendação de terapia antiplaquetária dupla após o implante de stents convencionais é bem estabelecida [10]: ticlopidina ou clopidogrel por um mês associado ao AAS por tempo indeterminado. Para stents farmacológicos, é

recomendado um ano de ticlopidina ou clopidogrel associado ao AAS por tempo indeterminado [19]. No entanto, persiste a incerteza em relação à duração ótima da terapia antiplaquetária dupla [20] e também da melhor dose de ataque do tienopiridínico [21-23]. Longos períodos de tienopiridínicos têm sido sugeridos com base em resultados de estudos recentes que mostraram aumento das taxas de eventos adversos após a suspensão da droga [24, 25]. Os resultados do nosso estudo, com a sugestão de um escore de risco para interrupção do tienopiridínico, podem auxiliar na identificação de pacientes propensos a uma suspensão precoce da medicação, possibilitando intervenções para aumentar a aderência ao tratamento destes indivíduos.

Para que os profissionais da saúde possam auxiliar seus pacientes a melhorar as taxas de aderência e assim prover um sucesso maior do tratamento proposto, é necessário que reconheçam os problemas de aderência e seus preditores [26]. Um estudo recente [27] que avaliou a aderência a medicação em pacientes com doença arterial coronariana demonstrou uma taxa de apenas 54% de aderentes após um ano de tratamento, e relacionou o grau de educação, o estado civil, a saúde mental (depressão/ansiedade) e o número total de medicações diárias à baixa aderência ao medicamento. Spertus e colaboradores [6] relacionaram a baixa escolaridade à descontinuidade do tienopiridínico, sendo que o estado civil, o custo da medicação e a doença cardiovascular pré-existente apresentaram apenas uma tendência à associação com descontinuidade da droga.

Os problemas relacionados à aderência aos medicamentos podem responder favoravelmente a algumas intervenções, mas o envolvimento do paciente é essencial, com a discussão das alternativas para melhorar a aderência [28]. A utilização de sistemas tecnológicos pode ser uma estratégia [29], mas a educação do paciente é necessária, com lembretes estruturados, aumento das reconsultas ou ligações

telefônicas e a simplificação do regime de medicamentos [30]. Em estudo recente, Lee e colaboradores [31] avaliaram a eficácia de um programa de assistência farmacêutica em pacientes idosos. Eles demonstraram que intervenções múltiplas concomitantes (informação médica padrão, acompanhamento de farmacêutico e dispensação especial com embalagens específicas com horários) mostraram melhora da aderência em 95% na reavaliação em seis meses.

Tratamentos a curto prazo [32] respondem favoravelmente ao aconselhamento acerca da importância da aderência, do fornecimento de instruções escritas e do material de lembrete (calendários...). Já tratamentos longos [33], necessitam de intervenções adicionais com reforço da importância da aderência ao tratamento, da negociação de prioridades com o paciente e de oportunidades de acompanhamento mais frequente, seja com o próprio médico, os enfermeiros, os farmacêuticos ou mesmo os membros da família. Material de instruções escritas, simplificação do regime terapêutico, aconselhamento sobre o regime, grupos de suporte (auto ajuda), lembretes sobre a medicação, registro diários de eventos relacionados ao medicamento, recompensas pelo esforço (reconhecimento explícito do esforço do paciente) também são de extrema valia. Para qualquer tipo de tratamento o paciente precisa entender a importância do medicamento [27] para que seja um parceiro no cuidado à sua própria saúde.

Em conclusão, estudos prévios identificaram preditores para não-aderência ao tratamento cardiovascular, porém poucos com significância estatística [2, 6, 10, 12]. Não há na literatura descrição de um escore de predição de suspensão de tienopiridínicos em pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos. Neste estudo desenvolvemos um novo escore de risco com muito boa acurácia diagnóstica, que é fácil de aplicar, e tem base nas variáveis obtidas antes do procedimento. Essa

particularidade permite a identificação muito precoce de pacientes mais propensos a suspender a medicação durante o primeiro mês, e também a oportunidade de educação clara e reforçada para subgrupos de pacientes vulneráveis, como o fornecimento de material escrito de fácil compreensão ou de outras possíveis intervenções. A informação obtida através desse escore também poderá ser utilizada para auxiliar na decisão do implante de stents coronarianos farmacológicos ou convencionais, tendo em vista a necessidade de tratamento prolongado com tienopiridínicos quando os stents farmacológicos são empregados.

LIMITAÇÕES

A avaliação da aderência é baseada no relato dos pacientes, o que pode superestimar a sua avaliação. Por outro lado, a avaliação no 'mundo real' é um ponto favorável, uma vez que a aderência é sabidamente maior nos estudos controlados e pode não representar a prática diária. Embora o escore de risco tenha sido associado à interrupção do tienopiridínico neste estudo, a extrapolação desses resultados pode ser limitada devido à ausência de validação do escore em outros grupos de pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, Melo M, Cox J, Rinfret S, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med*. 2008; 359(17):1802-10.
- [2] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-97.
- [3] Airoidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 116(7):745-54.
- [4] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001; 103(15):1967-71.
- [5] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293(17):2126-30.
- [6] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006; 113(24):2803-9.
- [7] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12):2584-91.

- [8] Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*. 2007; 115(22):2842-7.
- [9] Burzotta F, Parma A, Pristipino C, Manzoli A, Belloni F, Sardella G, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J*. 2008.
- [10] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007; 115(6):813-8.
- [11] Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2008; 117(10):1261-8.
- [12] Shemesh E, Yehuda R, Milo O, Dinur I, Rudnick A, Vered Z, et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2004; 66(4):521-6.
- [13] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284(7):835-42.

- [14] Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001; 286(11):1356-9.
- [15] King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117(2):261-95.
- [16] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
- [17] Goldberg AI, Cohen G, Rubin AH. Physician assessments of patient compliance with medical treatment. *Soc Sci Med (1982)*. 1998; 47(11):1873-6.
- [18] Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied logistic regression*. 1a ed New York, EUA: John Wiley & Sons. 1989:135-75.
- [19] US Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel. Disponível em <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory>. Acessado em 12 de junho de 2009.
- [20] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007; 297(2):159-68.
- [21] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large,

unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111(20):2560-4.

[22] Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation*. 2005; 111(20):2557-9.

[23] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-20.

[24] Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007; 356(10):1009-19.

[25] Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(5):463-70.

[26] Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittdiel JA, Pladevall M, Kerr EA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation*. 2008; 117(22):2884-92.

[27] Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006; 151(1):185-91.

[28] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008; 155(4):772-9.

[29] Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB, McPhee SJ. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a Department of Veterans Affairs Health Care System: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):202-8.

- [30] Simpson RJ, Jr. Challenges for improving medication adherence. *JAMA*. 2006; 296(21):2614-6.
- [31] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(21):2563-71.
- [32] Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22):2880-3.
- [33] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288(22):2868-79.

Tabela 1. Características dos pacientes que mantiveram o uso do tienopiridínico e dos que descontinuaram seu uso após 30 dias

	Mantiveram		Suspenderam	<i>P</i>
	Todos	Tienoperidínico até o 30º dia	Tienoperidínico até o 30º dia	
	n= 400	n=334	n=66	
Idade, anos	60,99 ± 10,35	60,84 ± 10,34	61,74 ± 10,47	0,77
Homens (%)	259(65)	215(64)	44(67)	0,83
Tabagistas (%)	113(28)	95(28)	18(27)	0,99
Hipertensão (%)	311(78)	262(78)	49(74)	0,52
Dislipidemia (%)	222(56)	187(56)	35(53)	0,69
Diabetes (%)	99(25)	89(27)	10(15)	0,06
História de DAC (%)	210(52)	173(52)	37(56)	0,59
Depressão (%)	44(11)	36(11)	8(12)	0,83
Insuficiência Cardíaca Congestiva (%)	11(3)	6(2)	5(8)	0,02
DPOC (%)	13(3)	12(4)	1(1)	0,70
Insuficiência Renal Crônica (%)	7(2)	6(2)	1(1)	0,99
Procedimento de emergência (%)	90(22)	65(19)	25(38)	0,009
Síndrome Coronariana Aguda (%)	181(45)	140(41)	41(62)	0,003
Solteiro (%)	27(7)	17(5)	10(15)	0,02
Educação, anos	7,48 ± 4,64	7,72 ± 4,75	6,26 ± 3,90	0,008
Salário				
< 2 salários mínimos (%)	207(52)	154(46)	53(80)	<0,001
2 a 3 salários mínimos (%)	60(15)	51(15)	9(14)	
> 3 salários mínimos (%)	133(33)	129(39)	4(6)	
Sem plano de saúde privado (%)	329(82)	265(79)	64(97)	<0,001

DAC = Doença Arterial Coronariana; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;

Tabela 2. Análise Multivariada da Descontinuação do Tienopiridínico (n=400)

Características	B	Odds Ratio	95% IC	p
Solteiro	0,908	2,48	1,01 – 6,07	0,046
Sem plano de saúde privado	1,543	4,68	1,05 – 20,7	0,04
Educação (anos)	- 0,112	0,89	0,42 – 1,86	0,76
Síndrome Coronariana Aguda	0,838	2,31	1,28 – 4,14	0,004
Sem Diabetes Mellitus	- 0,788	2,20	1,02 – 47	0,04
Rendimento				
< que 2 Salários Mínimos	2,108	8,23	2,70 – 25,04	< 0,001
2 a 3 Salários Mínimos	1,795	4,46	1,25 – 15,85	0,02
> que 3 Salários Mínimos		1		
Constante	- 5,709			

Tabela 3. Escore de Risco Para Descontinuidade do Tienopiridínico

Características dos Pacientes	Pontos
1 Solteiro	1
2 Síndrome Coronariana Aguda	1
3 Não-Diabético	1
4 Sem plano de saúde privado	4
5 Rendimento	
Inferior a 2 Salários Mínimos	7
2 a 3 Salários Mínimos	3

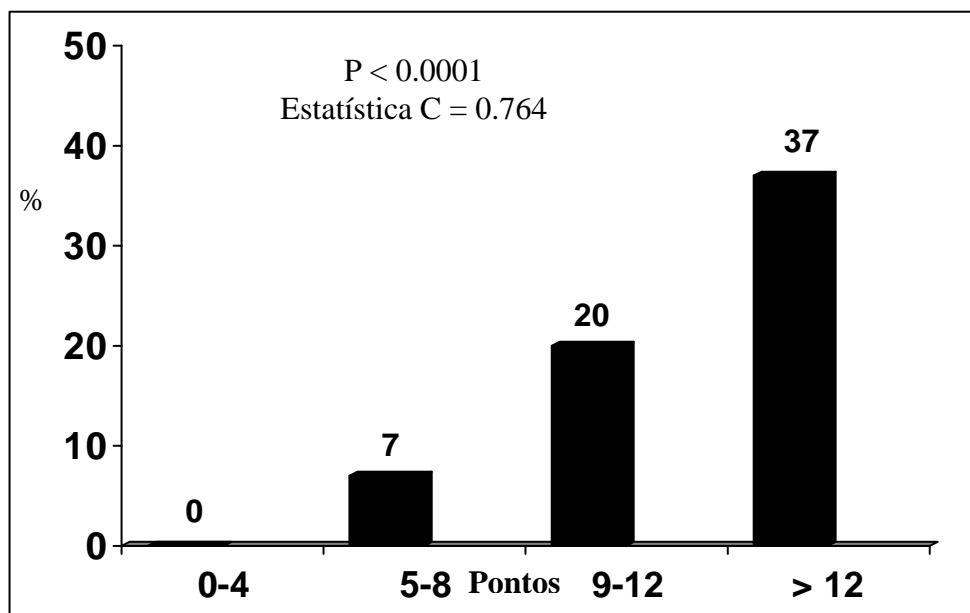


Figura 1. Taxas de Descontinuidade do Tienopiridínico de Acordo com o Escore de Risco

ARTIGO EM INGLÊS

**A RISK SCORE PREDICTS THIENOPYRIDINE COMPLIANCE AFTER
CORONARY STENT IMPLANTATION**

Clinical Investigation, Original article – Am Heart J. Jun 03, 2009.

**A RISK SCORE PREDICTS THIENOPYRIDINE COMPLIANCE AFTER
CORONARY STENT IMPLANTATION**

Short Title: A Risk Score for Thienopyridine Adherence

Dulce I. Welter, RN ¹

Alexandre Schaan de Quadros, MD, PhD ¹

(1) Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul / Universitary Foundation of Cardiology, Porto Alegre, Brazil.

Address for correspondence:

Prof. Alexandre Quadros, Unidade de Pesquisa do IC/FUC

Av. Princesa Isabel, 370. Santana CEP: 90620-001. Porto Alegre – RS / Brazil.

Phone: 55-51-3230.3757 / 55-51-3230.3777 Fax: 55-51-3217.2035

e-mail: alesq@terra.com.br

Word count: 3801 (text, references)

STRUCTURED ABSTRACT

BACKGROUND: Premature discontinuation of antiplatelet therapy after coronary stenting is associated with increased rates of stent thrombosis, myocardial infarction, and death. We sought to develop a risk score for thienopyridine adherence for patients treated with coronary stents.

METHODS: Patients were prospectively included between December 2007 and March 2008. In the one-month follow-up, all patients were asked if they have stopped thienopyridines, and the Morisky Questionnaire was applied. Multivariate analysis identified predictors of thienopyridine discontinuation, points were assigned to each variable according to the odds-ratios, and the c-statistic of the score was calculated.

RESULTS: The mean age of the 400 patients included was 60.99 ± 10.35 years, and 66 patients (16.5%) stopped thienopyridines after one month. Patient reasons for drug discontinuation were cost (62%), lack of information (17%), and recommendation to stop treatment by another doctor (15%). The risk score ranged from 0 to 14 points, and the following variables were included: unmarried (1 point), acute coronary syndrome (1 point), nondiabetic (1 point), lack of private health insurance (4 points) and salary (up to 2 minimum wages=7 points, and 2 to 3 minimum wages=3 points). The risk score was strongly associated with thienopyridine discontinuation: 0-4 points = 0% of the pts stopped thienopyridines; 5-8 = 7%; 9-12 = 20%; $\geq 13 = 37%$ ($p < 0.0001$; c-statistic = 0.76). The risk score was also significantly associated with complete adherence (Morisky score=0) ($p < 0.0001$).

CONCLUSIONS: A risk score based on variables obtained before stent implantation accurately predicts thienopyridine discontinuation and complete treatment adherence.

Key words - Coronary Stents / Thienopyridine / Patient Compliance

INTRODUCTION

The advent of new pharmaceutical drugs and improvements in health technology are associated with higher treatment complexity and a substantial increase in costs and values [1], which restricts the access to these resources. Low adherence to medical treatment is extremely frequent, leading to serious complications and a significant increase in the costs for the health systems [2]. After the implantation of coronary stents, the non-adherence to dual antiplatelet therapy is the main predictor of stent thrombosis, myocardial infarction and death [3-7]. Stent thrombosis is not a frequent entity, but it is definitively associated with a high incidence of death and myocardial infarction after the implantation of either bare metal or drug-eluting stents [8, 9]. The magnitude of this problem has recently led the American Heart Association to publish an alert, suggesting strategies and behavior recommendations [10]. The main objective of this initiative is to increase adherence rates to dual antiplatelet regimen, and paying more attention to the medication adherence issue by physicians of all categories.

In a recent study by Spertus et al, 13.6% of the individuals undergoing coronary stenting stopped clopidogrel in the first 30 days [6]. These patients demonstrated a significantly increased mortality rate than those who maintained thienopyridine use (7.5% vs 0.7%; $P < 0.0001$). Taking these results into account, and with the objective of improving the adherence to thienopyridine treatment, some interventions have been proposed. One of these was providing a free supply of drugs to patients, since recent studies have demonstrated a favorable cost-effectiveness ratio with this strategy after stent implantation [11]. Jackevicius et al observed an improvement in adherence rates from 35% to 88% and a reduction of the time for medication access from 9 to 0 days

[1], just modifying the supply of clopidogrel, conditioned to patient's requirements. The rate of cardiovascular events in 1 year was reduced from 15% to 11% ($p=0.02$), without an increase in major bleeding.

Beyond the cost issue, many authors have studied the reasons for treatment adherence problems after coronary stent implantation [2, 10, 12], but the predictors for discontinuation of the thienopyridines are not well established [6]. The identification of these predictors, and the use of a risk score for their exact assessment, could provide an important tool to improve treatment adherence. Risk scores have played an important role in modern clinical practice, but they should be simple, demonstrate adequate accuracy performance, and be easy to apply [13, 14]. The identification of predictors of discontinuation to thienopyridines after coronary stent implantation and the development of a predictive risk score were the objectives of the present study.

METHODS

Patients

Patients referred for coronary stent implantation in a reference center for interventional cardiology between November 2007 and March 2008 were considered for inclusion in the study. Exclusion criteria were participation in studies involving antiplatelet treatment, unsuccessful procedures, major cardiovascular events during hospitalization and patients who refused to sign the informed consent. The study was approved by the appropriate institutional review board.

Logistics

Clinical, socioeconomic and angiographic characteristics of the patients were prospectively collected and included in a dedicated database. All patients received aspirin (ASA) 100mg/day and clopidogrel 75mg/day [10]. The bolus dose of clopidogrel was 300mg, administered at least 6 hours before the procedure. In urgent procedures, a 600 mg loading dose of clopidogrel was administered immediately before stenting. At the time of hospital discharge, all patients were instructed to maintain the use of the thienopyridines for at least 30 days and ASA indefinitely. The stent implantation procedure followed the routine described in the literature [15]. Clinical aspects, such as the type and number of stents implanted, the use of other devices and additional pharmacology, were left at discretion of the operators.

Follow-up

All patients were interviewed 30 days after the stent implantation procedure to assess the adherence to medical treatment. The main outcome of the study was the discontinuation of the thienopyridines, as told by the patient. Those who discontinued

their medication were questioned about the reasons. Morisky's [16] questionnaire was also applied to all patients to assess the degree of adherence to the drug therapy. In brief, this test evaluates drug adherence in an objective and standardized way, taking into account the behavior of the patient regarding to the use of the prescribed medicine and not only drug interruption in itself. It is based on 4 questions, which involve forgetfulness, negligence, interrupting the drug after clinical improvement and reuse of the medicine in the case of worsening of the symptoms. The adherence is classified from 0 to 4: those patients graded 0 are totally adherent to their medication, and those with higher grades, the less adherent. In this study, the Goldberg [17] adaptation was used, which allows the patient the chance of talking about the causes of discontinuation. Delay in dose taking was considered when there were more than 2 hours difference regarding the time the medication should have been taken.

Statistical Analysis

The characteristics of the patients who discontinued the thienopyridine treatment were compared to those who continued its use until the 30th day. The data was analyzed with the SPSS 11.0 for Windows statistics program. The continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and the categorical variables as percentages. The comparisons between groups were done using the t test for independent data for continuous variables and the Chi-square test or Fischer's exact test for categorical values. For sample size calculation we considered a discontinuation percentage of 20% with a 3.5% variation and a confidence interval of 95%, totalizing 400 patients. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The variables associated with discontinuation in the univariate analysis, or classified as predictors of discontinuation in previous studies, were included in multiple logistic regression models. The model with better calibration was chosen,

according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test [18]. Based on this model, a risk score was developed for the discontinuation of the thienopyridine, and points were assigned proportionately to the odds ratios. The continuous variables were categorized according to the cutting points that allowed the best prediction of the primary outcome. The diagnostic accuracy of the score to predict drug discontinuation was assessed through the c statistics. The diagnostic accuracy of the risk score to predict total adherence to the medication (defined by a Morisky score = 0) was also evaluated.

RESULTS

During the study period, 405 patients were included in the study, and clinical follow-up was completed in 400 individuals (99%), with an average of 30 ± 4 days after the procedure. The discontinuation of the thienopyridine was mentioned by 66 patients (16.5%), and another 102 patients (25%) presented adherence problems according to the Morisky test.

The clinical characteristics of the study patients are demonstrated in Table 1. Mean age was 61.0 ± 10.4 years, 65% were male, and regarding CAD risk factors and previous diagnosis, the 2 groups were similar with the exception of a trend towards a lower percentage of diabetics (15% vs. 27%; $p = 0.06$) and a significantly higher percentage of patients with congestive heart failure (8% vs. 2%; $p = 0.022$) in those that discontinued the thienopyridines. These patients more frequently demonstrated the following characteristics: unmarried (15% vs. 5%; $p = 0.02$), lack of private health insurance (97% vs. 79% $p < 0.0001$), and an income < 2 minimum wages (80% vs. 46%, $p < 0,0001$). Patients that discontinued thienopyridines also were also more frequently referred from the emergency room (38% vs. 19% $p = 0.009$) with an acute coronary syndrome (62% vs. 41% $p = 0.003$), and had a lower educational level (6.3 years vs. 7.7 years; $p = 0.008$).

Causes for discontinuing thienopyridine therapy were the following: 41 patients (62%) said the cost of the medication was the cause for discontinuation, 11 patients (17%) said they had not received sufficient information about the importance of the dual antiplatelet regimen, 10 patients (15%) received orientation from another physician to stop the drug, 1 (1.5%) patient told about an allergy, 1 (1.5%) mentioned urinary bleeding, 1 (1.5%) had a stroke and 1 (1.5%) refused to accept physician orientation to take the drug. Patients who discontinued the use of the thienopyridine

stated frequently not being aware of the importance of its use, when compared to those who maintained the treatment (50% vs. 26% $p < 0.001$). There was no significant difference between patients that maintained thienopyridine use and those who discontinued regarding access to free supplies of the drug (34% vs 22%; $p = \text{ns}$).

Considering the assessment through the Morisky Questionnaire, we observed that 102 patients (25%) presented problems regarding adherence but did not discontinue the use of the medication. Of these, 15% presented better adherence (Classification 1 and 2), considering forgetfulness or stopped taking the medication once or more times during the month. However, 11% demonstrated serious problems regarding adherence (classification 3 and 4): time delays or stopped taking the thienopyridine several times per week or per day.

Table 2 shows the final multiple regression model for discontinuation of thienopyridine with the best calibration for this population, according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2 = 1.92$, $p = 0.96$). Independent predictors of thienopyridine discontinuation were unmarried status (Odds Ratio= 2.48; $p = 0.046$), lack of private health insurance (OR= 4.68; $p = 0.041$), acute coronary syndrome (OR= 2.31; $p = 0.004$), non-diabetics (OR= 2.20; $p = 0.041$), those patients who earned less than 2 minimum wages (OR= 8.23; $p < 0.001$), and those who earned between 2 and 3 minimum wages (OR= 4.46; $p = 0.021$). Other variables included in multiple regression models, but not retained in the final model, were age, gender, chronic heart failure and emergency procedures.

The risk score developed based on results of multivariate analysis is shown in Table 3, and could range from 0 to 14 points. Figure 1 shows 30-day thienopyridine discontinuation rates according to risk score levels: 0 – 4 points = 0% of the patients discontinued the drug; 5 – 8 points = 7%; 9 – 12 points = 20%; > 12 points = 37%

($p < 0.001$; c-statistic = 0.764). The risk score was also strongly associated with complete treatment adherence, as assessed by the Morisky Questionnaire ($p < 0.001$; c-statistic = 0.74).

DISCUSSION

In this study, we assessed compliance to thienopyridines 30 days after coronary stent implantation in a prospective cohort of 400 patients, and independent predictors of drug discontinuation were low salary, lack of private health insurance, marital status, absence of diabetes mellitus and clinical presentation of an acute coronary syndrome. A risk score based on these variables showed a very good diagnostic accuracy to predict thienopyridine discontinuation, with a c-statistic of 0.76. The score was also associated with compliance in those patients that did not abandon treatment. The importance of these results relies on the fact that after coronary stent implantation thienopyridine discontinuation is the strongest factor associated with stent thrombosis, an infrequent event but with an ominous prognosis. This information could be useful to target strategies to enhance compliance in vulnerable subgroups of patients, and also aid in the decision of implanting or not a drug eluting stent in those patients at the highest risk for thienopyridine discontinuation.

The incidence of problems related to thienopyridine adherence in the present study was 42%: besides the 16.5% of patients who discontinued medication, another 25% presented some problem through the assessment with the Morisky Questionnaire. This reinforces the need of implementing strategies that aim at increasing the adherence of these patients, even through the assessment of other therapeutic options for those within the highest non-adherence rates.

The indication for dual anti-platelet therapy after the implantation of bare-metal stents is well established [10]; clopidogrel or ticlopidine for 1 month in conjunction with ASA indefinitely. For drug-eluting stents, clopidogrel or ticlopidine is recommended for at least 1 year associated to ASA indefinitely [19]. There is still uncertainty regarding the optimal duration of dual anti-platelet therapy [20], and also

the best time for the bolus dose of clopidogrel [21-23]. Longer periods of thienopyridine has been suggested based on results of recent studies that showed increased rate of adverse events after suspension of this drug [24, 25]. The results of our study may help identify those patients prone to precocious ending of the medication, allowing for interventions that aim at increasing the adherence to the treatment.

In order to help their patients improve adherence and ensure a better success of the treatment proposed, it is necessary that health professionals recognize adherence problems [26] and their predictors, with the aim of increasing awareness in relation to this fundamental aspect of the treatment. A recent study [27] that assessed the adherence to medication in patients with coronary artery disease demonstrated a rate of only 54% of adherents after 1 year of treatment and related the level of education, marital status, mental health (depression/anxiety) and total number of daily medications to low adherence to the drug. In patients undergoing coronary stent implantation, Spertus et al [6] showed that the level of education was the only factor associated to thienopyridine discontinuation, with a trend towards marital status, cost, and pre-existent cardiovascular disease.

Adherence problems can respond favorably to some interventions, but patient's involvement is essential, with the discussion of alternatives to improve adherence [28]. The use of technological systems can be a strategy [29], but patient's education is paramount, with structured reminders, increase in the number of consultations or telephone calls and a simplification of the medication regimen [30]. Lee et al [31] assessed the efficiency of a pharmaceutical assistance program in older patients, demonstrating the benefit of concomitant multiple interventions such as standardized

medical information, support of a pharmacist and special time schedules. In the 6 month follow-up, a 95% adherence rate to treatment was found.

Short-term treatments respond favorably to counseling regarding the importance of adherence, written instructions and reminder material [32]. Long treatments [33] need additional interventions, reinforcing the importance of adherence to the treatment, negotiating priorities with the patient and the chance of more frequent follow-up, with the physician, nurses, pharmacists or even family members. Written instructions, simplifying the therapeutic regimen, support groups (self-help), reminders about the medication, daily notes regarding events related to the medication, rewards for the effort (explicit recognition of the patients' effort) are also very useful. For any type of treatment the patient needs to understand the importance of the medicines indicated for him/her to be a partner in the care of his or her own health.

In conclusion, previous studies have identified predictors for non adherence to cardiovascular treatments, however few with statistical significance [2, 6, 10, 12]. As far as we are aware, there is no description of a predictive score for discontinuation of thienopyridines after coronary stent implantation. In this study, we have developed such a risk score, which has a very good diagnostic accuracy, it is easy to apply, and based on variables obtained before the procedure. This particular feature allows very early identification of patients prone to suspend the medication during the first month, and also the opportunity for clear and reinforced education to vulnerable subgroups of patients, such as providing easily understandable written material and other potential interventions. The information obtained through this score can also be used to aid the decision of implanting a drug-eluting or bare metal coronary stent, taking into account the need of a long treatment period with thienopyridines when drug eluting stents are used.

LIMITATIONS

The assessment of adherence based on the account of the patients might overestimate its evaluation. On the other hand, its assessment in the “real world” is a favorable point, since adherence in randomized clinical trials is generally better and may not represent the daily practice. Although the risk score was significantly associated with thienopyridine discontinuation in this study, the extrapolation of these results might be limited due to the lack of validation of the score in other groups of patients.

REFERENCES

- [1] Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, Melo M, Cox J, Rinfret S, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med*. 2008; 359(17):1802-10.
- [2] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-97.
- [3] Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 116(7):745-54.
- [4] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001; 103(15):1967-71.
- [5] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293(17):2126-30.
- [6] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006; 113(24):2803-9.
- [7] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12):2584-91.
- [8] Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and

myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*. 2007; 115(22):2842-7.

[9] Burzotta F, Parma A, Pristipino C, Manzoli A, Belloni F, Sardella G, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J*. 2008; 29(24):3011-21.

[10] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007; 115(6):813-8.

[11] Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2008; 117(10):1261-8.

[12] Shemesh E, Yehuda R, Milo O, Dinur I, Rudnick A, Vered Z, et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2004; 66(4):521-6.

[13] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284(7):835-42.

[14] Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001; 286(11):1356-9.

- [15] King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117(2):261-95.
- [16] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
- [17] Goldberg AI, Cohen G, Rubin AH. Physician assessments of patient compliance with medical treatment. *Soc Sci Med(1982)*. 1998; 47(11):1873-6.
- [18] Hosmer D, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW, Lemeshow, S, eds. *Applied logistic regression* New York, EUA: John Wiley & Sons. 1989: 135-75.
- [19] US Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory>. Accessed: 12/09/2009.
- [20] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007; 297(2):159-68.
- [21] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111(20):2560-4.
- [22] Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation*. 2005; 111(20):2557-9.

- [23] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-20.
- [24] Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007; 356(10):1009-19.
- [25] Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(5):463-70.
- [26] Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittdiel JA, Pladevall M, Kerr EA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation*. 2008; 117(22):2884-92.
- [27] Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006; 151(1):185-91.
- [28] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008; 155(4):772-9.
- [29] Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB, McPhee SJ. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a Department of Veterans Affairs Health Care System: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):202-8.
- [30] Simpson RJ, Jr. Challenges for improving medication adherence. *JAMA*. 2006; 296(21):2614-6.

- [31] Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(21):2563-71.
- [32] Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22):2880-3.
- [33] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288(22):2868-79.

Table 1. Characteristics of Patients Taking and Not Taking Thienopyridines at 30 Days

	Overall	Taking Thienopyridines at 30 Days	Not Taking Thienopyridines at 30 Days	<i>P</i>
	n= 400	n=334	n=66	
Age, years	60.99 ± 10.35	60.84 ±10.34	61.74 ±10.47	0.77
Male (%)	259(65)	215(64)	44(67)	0.83
Current smoker (%)	113(28)	95(28)	18(27)	0.99
Hypertension (%)	311(78)	262(78)	49(74)	0.52
Dyslipidemia (%)	222(56)	187(56)	35(53)	0.69
Diabetes Mellitus (%)	99(25)	89(27)	10(15)	0.06
Family history of CAD (%)	210(52)	173(52)	37(56)	0.59
Depression (%)	44(11)	36(11)	8(12)	0.83
Chronic heart failure (%)	11(3)	6(2)	5(8)	0.02
COPD (%)	13(3)	12(4)	1(1)	0.70
Chronic renal failure (%)	7(2)	6(2)	1(1)	0.99
Emergency procedure (%)	90(22)	65(19)	25(38)	0.009
Acute coronary syndrome (%)	181(45)	140(41)	41(62)	0.003
Unmarried (%)	27(7)	17(5)	10(15)	0.02
Education, years	7.48 ± 4.64	7.72 ± 4.75	6.26 ± 3.90	0.008
Salary				
< 2 minimum wages (%)	207(52)	154(46)	53(80)	<0.001
2 to 3 minimum wages (%)	60(15)	51(15)	9(14)	
> 3 minimum wages (%)	133(33)	129(39)	4(6)	
Lack of private health insurance (%)	329(82)	265(79)	64(97)	<0.001

CAD = Coronary Artery Disease; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Table 2. Multiple Logistic Regression Analysis of Candidate Variables Associated with Thienopyridine Discontinuation (n=400)

Characteristic	B	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i>
Unmarried	0.908	2.48	1.01 - 6.07	0.046
Lack of private health insurance	1.543	4.68	1.05 - 20.7	0.04
Education (years)	- 0.112	0.89	0.42 - 1.86	0.76
Acute coronary syndrome	0.838	2.31	1.28 - 4.14	0.004
Without Diabetes Mellitus	- 0.788	2.20	1.02 – 47	0.04
Salary				
< to 2 minimum wages	2.108	8.23	2.70 – 25.04	< 0.001
2 to 3 minimum wages	1.795	4.46	1.25 - 15.85	0.02
> to 3 minimum wages		1		
Constant	- 5.709			

Table 3. Risk score for adherence to thienopyridine

Patient Characteristic	Points
1 Unmarried	1
2 Acute coronary syndrome	1
3 Non-diabetic	1
4 Lack of private health insurance	4
5 Salary	
Under to 2 minimum wages	7
2 to 3 minimum wages	3

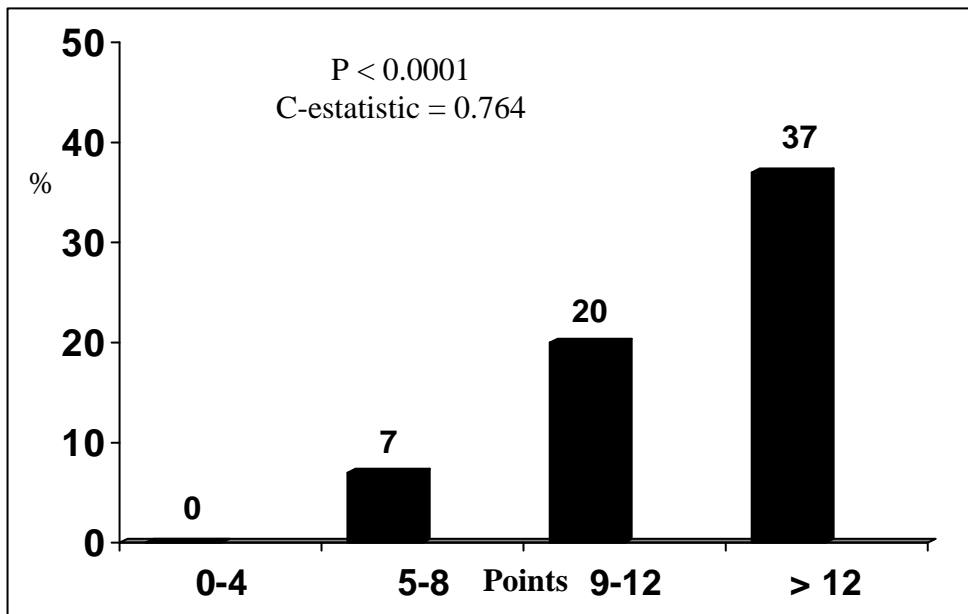


Figure 1: Thienopyridine Discontinuation Rates According to the Risk Score

APÊNDICES

Folha de coleta durante a entrevista – data da intervenção

Nome:	Prontuário:	
Data:	Sexo:	Raça:
Data Nascimento:	Convênio:	
Endereço:		
Cidade:		
Fones: () Res:	Com:	Cel:
Tempo de estudo: () anos		
Renda familiar mensal:		
Quantas pessoas moram na mesma casa?		
Estado civil: ()solteiro ()casado ()viúvo		
1. Origem: 1. Domicílio () 2. Enfermaria () 3. CTI () 4. Emergência ()		
2. Apresentação clínica: 1. Angina Estável () 2. Angina Instável () 3. IAM ()		
4. Fatores de Risco: 1. Dislipidemia () 2. Hist. Familiar () 3. HAS ()		
4. DM 1() 2() 5. Fumo () Ex-tabagista() Tempo de tab.		
5. Co-morbidades: 6. IRC () Depressão () 8. ICC () 9. DBPOC ()		
6. História prévia: 1. IAM prévio Sim () Não ()		
2. ACTP prévio Sim () Não ()		
3. Stent prévio Sim () Não ()		
4. CRM prévio Sim () Não ()		
6. Medicações em uso: 1. AAS () 2. Ticlopidina () 3. Clopidogrel ()		
4. Heparina () 5. Warfarin () 6. Estatina ()		
7. Fibrato () 8. Betabloqueador () 9. Ant. Cálcio ()		
10. Nitrato () 11. IECA () 12. Diurético ()		
13. Insulina () 14. HGO () 15. Outros ()		
7. Peso _____ Kg Altura _____ cm		

Folha de coleta de dados angiográficos

1. Nome:	Data:	Hora:
2. Número de vasos ()Um	()Dois	()Três
3. Artéria Comprometida:		
4. Diâmetro de Referência:	mm	Comprimento da Lesão: mm
5. Estenose:	1. pré %	2. pós %
6. Diâmetro luminal:	1. pré mm	2. pós mm
7. TIMI:	pré:	pós:
8. Tipo de Stent:	Comprimento stent:	mm
9. Complic: 1.S/ Comp.() 2.Dissec. () 3.Ocl. Aguda() 4.No-reflow () 5.Perda Ramo() 6.Re-ACTP()		



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido-a(o) a participar de um projeto de pesquisa intitulado: Aderência aos Tienopiridínicos em Pacientes Submetidos ao Implante de Stents Coronarianos.

O objetivo deste trabalho é avaliar a frequência da aderência aos inibidores plaquetários após a ACTP, bem como os preditores mais frequentes da não aderência.

Para tanto será feito acompanhamento por prontuário e contato telefônico após o procedimento, não havendo nenhuma interferência na conduta médica.

O principal benefício deste trabalho para o paciente/sociedade é o conhecimento dos índices de aderência às drogas o que pode ser importante para o desenvolvimento de políticas de maior adesão aos medicamentos. O presente trabalho não implica em qualquer risco ao paciente uma vez, que não há interferência no tratamento clínico.

Solicito sua autorização para participar voluntariamente do estudo, comprometendo-me a assegurar o anonimato dos dados coletados, entendendo que caso queira abandonar o estudo em nada lhe prejudicará a assistência recebida.

À disposição para eventuais dúvidas pelo fone abaixo ou email:

dulceiw@terra.com.br

Assinatura participante
Fone:

Assinatura pesquisador
Dulce Welter COREN 88794

Fone: 93545348

Folha de coleta de dados do seguimento

Teste de Morisky et al modificado por Goldberg et al:

Para as respostas afirmativas utilize a seguinte tabela:

1	Uma vez por mês ou menos	3	Algumas vezes por semana
2	Algumas vezes por mês	4	Pelo menos uma vez por dia

1. Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio? () Sim () Não
 1.1 – Se sim, por quais motivos?

2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio? () Sim () Não
 2.1 – Se sim, por quais motivos?

3. Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar o seu remédio? () Sim () Não
 3.1 – Se sim, por quais motivos?

4. Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo? () Sim () Não
 4.1 – Se sim, por quais motivos?

Questões adicionais:

1. Parou de tomar a medicação?
 () Sim () Não
 Porquê? _____
2. Obteve a medicação gratuitamente?
 () Sim () Não
3. Achou caro?
 () Sim () Não
4. O Sr.(a) acha que tomou o remédio de forma certa?
 () Sim () Não () Não sei dizer
5. Foi bem instruído sobre o uso e a importância do medicamento?
 () Sim () Não
6. Algum profissional de saúde o orientou a parar de tomar a medicação neste período?
 () Sim () Não
7. Como foi o atendimento pelo médico e equipe de enfermagem?
 () Sim () Não
8. O senhor(a) teve algum sangramento ou mancha roxa neste período?
 () Sim () Não
9. O Sr(a) gostaria de fazer alguma outra observação sobre o que conversamos?

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)