Fernanda Gabriela de Abreu

Fatores sociodemográficos, clínicos e a prevenção secundária do acidente vascular cerebral: análise transversal na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Prof^a. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abreu, Fernanda Gabriela de
Fatores sociodemográficos, clínicos e a prevenção
secundária do acidente vascular cerebral : análise
transversal na linha de base do Estudo Longitudinal
de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Fernanda
Gabriela de Abreu. -- São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas.Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral
2.Fatores de risco 3.Uso de medicação 4.Cooperação e
adesão ao tratamento 5.Prevenção secundária

USP/FM/DBD-191/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais pelo incentivo, apoio e encorajamento
Às minhas irmãs pela paciência, compreensão, ajuda e por sempre estarem ao meu
lado
Aos meus sobrinhos e afilhados João e Clara que preenchem o meu coração
Aos meus avós que são a minha luz

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a. Isabela Benseñor, por me aceitar como sua aluna, pelos ensinamentos, compreensão, paciência e tempo dedicado a mim durante a realização desse trabalho. Agradeço a confiança e a oportunidade que me concedeu de ingressar na pesquisa clínica.

Aos professores que compuseram a banca examinadora da minha qualificação Profs. Drs. Alessandra Carvalho Goulart, Itamar de Souza Santos e Danielle Bivanco de Lima por todas as sugestões, conselhos e dicas de melhorias para essa dissertação.

Aos meus pais por sempre acreditarem em mim, apoiar as minhas decisões e comprar os desafios comigo. Pai, por enxergar em mim a enfermeira que sou desde o princípio. Mãe, pelo incentivo ao estudo, por me mostrar que sou capaz.

Às minhas irmãs, Juliana que me faz querer ir mais longe para ser seu exemplo e Daniela que sempre foi meu exemplo e me faz querer ser motivo de orgulho. Vocês são parte de mim.

Ao Alan pela paciência, incentivo, ânimo e encorajamento durante todas as etapas desse trabalho.

Ao Danilo que desde que ingressei na pesquisa me incentivou e contribuiu muito para o meu desenvolvimento acadêmico. Por toda ajuda, dica e conselhos.

À Marina, que me ajudou com as análises e me deu suporte durante a etapa final da dissertação.

À Priscilla por toda ajuda, incentivo, dicas e paciência na fase em que mais precisei.

A todos os participantes do ELSA-Brasil, pela contribuição no desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil. Sem vocês não seria possível.

E a todos os familiares e amigos que contribuíram e me incentivaram de alguma forma.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Características sociodemográficas associadas ao AVC	4
1.2 Fatores de risco associados ao AVC	5
1.3 Outros fatores de risco	7
1.3.1 Tabagismo	7
1.3.2 Diabetes	9
1.3.3 Dislipidemia	9
1.4 Prevenção do AVC	10
1.5 Prevenção secundária do AVC no mundo	11
1.5.1 Hipertensão na prevenção secundária	12
1.5.2 Dislipidemia na prevenção secundária	17
1.5.3 Diabetes na prevenção secundária	18
1.5.4 Fibrilação atrial na prevenção secundária	18
1.5.5 Varfarina na prevenção do AVC	19
1.6 Prevenção secundária do AVC no Brasil	20
1.6.1 Acesso a medicação para prevenção secundária do AVC	21
2. JUSTIFICATIVA	23
3. OBJETIVOS	23
4. HIPÓTESE	24
5. MÉTODOS	24
5.1 Participantes	25
5.2 Coleta de dados	25

5.3 Variáveis Utilizadas no Estudo	26
5.4 Medidas antropométricas e da pressão arterial	26
5.5 Uso de medicação	28
5.6 Fatores de risco para doença cardiovascular	28
5.7 Exames laboratoriais	30
5.8 Outros exames	31
5.9 Análise estatística.....	31
6. RESULTADOS.....	32
7. DISCUSSÃO.....	49
8. CONCLUSÃO.....	55
8.1 Objetivo principal	55
8.2 Objetivo secundário 1	55
8.3 Objetivo secundário 2	55
9. ANEXOS.....	56
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	56
ANEXO B – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa.....	61
10. REFERÊNCIAS	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ANOVA - Análise de variância

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AIT - Ataque Isquêmico Transitório

ARIC - *Honolulu Heart Program* e o *Atherosclerosis Risk in Communities*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BCC - Bloqueador dos Canais de Cálcio

BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CID - Classificação Internacional de Doenças

CIS-R - *Clinical Interview Schedule - Revised Version*

DCV - Doenças Cardiovasculares

DIC - Doença Isquêmica Coronariana

EAFT - *European Atrial Fibrillation Trial*

ECG - Eletrocardiograma

EIMC - Espessura de Média-Íntima

ELSA-Brasil - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

EMMA - Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente

EUA - Estados Unidos da América

FFQ - Quantitativo de frequência alimentar

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

GBD - *Global Burden of Disease*

HDL - colesterol – *High Density Lipoproteins*

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IC - Intervalo de confiança

IECA - Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IMC - Índice de Massa Corpórea

IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*

IQD - Índice de Qualidade da Dieta

LDL-c - *Low Density Lipoproteins - cholesterol*

mmHg - milímetros de mercúrio

OR - *Odds Ratio*

OMS - Organização Mundial da Saúde

p - p-valor

PA - Pressão Arterial

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PATS - *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study*

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

PROGRESS - *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*

REGARDS - *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

HR - *Hazard Ratio*

RR - Risco Relativo

RRR - Redução do Risco Relativo

SNTP - Saúde Não Tem Preço

SUS - Sistema único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFBA - Universidade Federal da Bahia

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

US - *United States*

USD - Dólar dos Estados Unidos

USP - Universidade de São Paulo

VS - *Versus*

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
≤	Menor ou igual a que
>	Maior que
≥	Maior igual a que
>	Maior que
±	Desvio padrão
=	Igual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas em pacientes com AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil.	36
Tabela 2. Características clínicas e hábitos de vida em pacientes com AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil.	37
Tabela 3. Uso de medicação para prevenção secundária de AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil.	38
Tabela 4. Uso de AAS na prevenção secundária do AVC.	39
Tabela 5. Uso de outros antiplaquetários na prevenção secundária do AVC.	40
Tabela 6. Uso de anti-vitamina K na prevenção secundária do AVC.	41
Tabela 7. Uso de diuréticos na prevenção secundária do AVC.	42
Tabela 8. Uso de β -bloqueadores na prevenção secundária do AVC.	43
Tabela 9. Uso de IECA na prevenção secundária do AVC.	44
Tabela 10. Uso de BRA na prevenção secundária do AVC.	45
Tabela 11. Uso de Bloqueadores dos canais de cálcio na prevenção secundária do AVC.	46

Tabela 12. Características dos participantes que relataram AVC e fazem uso de
estatinas.
..... 47

Tabela 13. Uso de medicação por classe e tempo de uso desde o AVC auto relatado pelos
participantes.
..... 48

Abreu FG. *Fatores sociodemográficos, clínicos e a prevenção secundária do acidente vascular cerebral: análise transversal na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)*

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral continua a ser uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, embora as taxas tenham diminuído nos últimos anos. **Métodos:** Análise transversal dos fatores de risco sociodemográficos e clínicos assim como o uso de medicação para prevenção secundária de novos eventos em participantes que auto relataram acidente vascular cerebral na linha de base do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), coorte multicêntrica (seis centros - Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre). A associação entre AVC e uso de medicação foi testada usando modelos de regressão logística, após ajustes multivariados para idade, sexo, escolaridade, renda média familiar e plano de saúde privado. **Resultados:** No geral, 197 (1,3%) participantes relataram AVC prévio. Participantes com acidente vascular cerebral eram mais velhos, com menor grau de escolaridade e renda familiar média em comparação com participantes que não relataram AVC. O principal fator de risco associado ao acidente vascular cerebral foi a hipertensão arterial (Razão de Chances 2.38; 95% Intervalo de Confiança, 1.70-3.32). A análise do uso de medicação de acordo com o sexo mostrou maior frequência de uso por homens em comparação com as mulheres (respectivamente, 59,6 versus 40,4% $P = 0,02$ para a aspirina; 71,4 vs. 28,6 $P = 0,04$ para outros agentes antiplaquetários; e 50,7 vs. 49,3 % $P = 0,003$ para qualquer medicação anti-hipertensiva). Ter um plano de saúde privado foi associado a maior uso de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) (respectivamente, 86,4 vs. 13,6% $P = 0,007$) em participantes com AVC em comparação com os outros, e uma tendência para o uso de outros medicamentos antiplaquetários do que aspirina (respectivamente, 92,9% contra 7,1% $P = 0,053$). O uso de medicação caiu à medida que aumentou o intervalo de tempo desde o evento, e 23,7% dos participantes com AVC não referiram uso de nenhuma medicação. **Conclusão:** Sexo e ter um plano de saúde privado foram fatores importantes na prevenção secundária de novos eventos em indivíduos com história prévia de acidente vascular cerebral.

Descritores: Acidente vascular cerebral, Fatores de risco, Uso de medicação, adesão ao tratamento prevenção secundária.

Abreu FG. Socio-demographic, clinical factors and secondary prevention of stroke: a cross-sectional analysis at baseline of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil).

ABSTRACT

Introduction: Despite the declining of stroke rates in the last decades, cerebrovascular disease remains one of the leading causes of mortality worldwide. **Method:** Cross-sectional analysis of socio-demographic and clinical risk factors as well as the use of medication for secondary prevention of new events in participants who self-reported stroke at the baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), multicentric prospective cohort (six centers - Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre). The association between stroke and medication use was tested using logistic regression models, after multivariate adjustments for age, sex, schooling, family median income, and private health insurance. **Results:** Overall, 197 (1.3%) participants reported a prior medical history of stroke. Patients with stroke were older, less educated and with lower mean monthly family income compared to non-stroke participants. The main risk factor associated with stroke was arterial hypertension (Odds Ratio 2.38; 95% Confidence Interval, 1.70-3.32). Higher frequencies of some medications use were noticed in men compared to women (respectively, 59.6 % vs. 40.4%, p-value = 0.02 for aspirin, and 71.4% vs. 28.6%, p-value = 0.04 for other antiplatelet drugs). Having private health insurance was associated with more use of angiotensinogen receptor blocker (respectively, 86.4% vs. 13.6% p-value = 0.007) and a tendency to use other antiplatelet drugs than aspirin (respectively, 92.9% vs. 7.1% p-value = 0.053) compared to others. Use of medication decreased as time since stroke increased, 23.7% of stroke patients did not report any medication use. **Conclusion:** Sex and having a private health plan were important factors in the secondary prevention of new events in individuals with previous history of stroke.

Descriptors: Stroke, Cerebrovascular disease, Risk factors, Medication adherence, Secondary prevention

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) continua a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo, embora as taxas tenham diminuído ao longo das últimas décadas, especialmente em países de alta renda. Os dados do GBD 2017 mostraram que dentro das doenças cardiovasculares, as doenças cerebrovasculares foram a segunda maior causa de morte no mundo, atrás, somente, da doença isquêmica coronariana. O declínio nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares padronizadas por idade nos últimos anos foi impulsionado principalmente pela diminuição nas taxas de mortalidade por AVC, que de 2006 a 2016, foram de 19% para 22,9%, ou seja, em 2006 houve 110 mortes por 1.000.000 habitantes e em 2016 esse número caiu para 86,5 mortes por 1.000.000. (GBD mortality, 2017). Entretanto, o número absoluto de casos de AVC continua aumentando devido ao crescimento e envelhecimento da população mundial (GBD, Atlas stroke, 2013). E independente da queda na mortalidade, a situação está muito longe de uma situação ideal.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que até 2030, o AVC continue sendo a segunda maior causa de morte no mundo, sendo responsável por 12,2% dos óbitos previstos para cada ano. Outro aspecto importante é que o AVC não só se associa a mortalidade elevada, mas também apresenta altos níveis de morbidade e, nos casos em que os indivíduos acometidos pela doença sobrevivem frequentemente se acompanham de quadros de incapacidade funcional que podem ser provisórios ou permanentes. (Damata *et al.*, 2016).

Dentre as doenças cardiovasculares (DCV), a cerebrovascular apresenta características específicas dentro da realidade brasileira, por ser uma das doenças mais negligenciadas no país. A mortalidade precoce (abaixo dos 70 anos) teve uma redução expressiva entre os anos de 1990 a 2015, caindo de 55,7% para 30,5%, respectivamente, mas ainda se mantém muito alta (Lotufo *et al.*, 2017). Por outro lado, as taxas de prevalência de AVC continuam aumentando com a idade, principalmente em indivíduos com baixa escolaridade e entre as pessoas que vivem em áreas urbanas, sem diferenças relacionadas com a cor da pele auto-relatada. (Bensenor *et al.*, 2015). Outros dados brasileiros confirmam a alta prevalência de AVC em regiões de baixa renda na cidade de São Paulo. (Abe *et al.*, 2011).

A mortalidade por AVC no Brasil é uma das maiores dentre os países da América Latina e, embora essa taxa de mortalidade tenha caído nos últimos anos, a diminuição não é homogênea em todas as regiões do país, pois o Nordeste ainda apresenta taxas mais elevadas (Ribeiro *et al.*, 2016). O declínio na mortalidade difere de acordo com a raça, sendo que os maiores índices são vistos na raça negra; o sexo, com uma prevalência mais alta no sexo masculino; e o nível socioeconômico, com mortalidade maior nas regiões mais pobres. (Araújo *et al.*, 2018; Castro *et al.*, 2009). Outro estudo realizado em Porto Alegre, Brasil, também evidenciou os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AVC. Entre eles destacam-se idade, estado civil e nível socioeconômico. Identificaram maior incidência da doença entre 40 a 79 anos, em indivíduos viúvos e nível socioeconômico mais baixo. Relataram também que a escolaridade é um fator protetor: os mais escolarizados apresentavam menor frequência de AVC. (Copstein *et al.*, 2013).

As taxas atuais de mortalidade por AVC no Brasil são inaceitáveis, considerando-se outras práticas de cuidados médicos bem sucedidos no país, tais como a cobertura de imunização, o programa de AIDS, e o transplante de órgãos ou de doação e, mesmo em relação a doença isquêmica coronariana. Uma meta para a saúde pública brasileira, é reduzir a mortalidade por AVC, aumentar as medidas de prevenção, como o controle da hipertensão e oferecer reabilitação para pessoas que tem/tiveram um AVC. (Lotufo, 2005)

O acidente vascular cerebral ainda é uma doença negligenciada no Brasil (Lotufo, 2015), e esse cenário não mudou nos últimos 10 anos (Lotufo, 2005; Lotufo *et al.*, 2009). Um estudo recente abordou os principais fatores que dificultam a implementação de políticas voltadas para a diminuição do impacto do AVC no Brasil, destacando-se a incapacidade de implementar uma estratégia de prevenção custo-efetiva com grande impacto em morbidade, mortalidade e o investimento insuficiente em intervenções para prevenir o AVC de forma efetiva. (Fernandes *et al.*, 2015).

No início dos anos 1980, notou-se, pela primeira vez, a redução das taxas de mortalidade por doença cerebrovascular, descrita inicialmente na cidade e no estado de São Paulo. (Lotufo & De Lolio, 1993). Essa redução foi posteriormente observada em todo o país, com desigualdades marcantes entre as regiões. As regiões mais pobres, com maiores taxas de mortalidade, apresentaram maior redução — apesar de ainda permanecerem com as taxas mais altas (Lotufo *et al.* 2013; Passos *et al.*, 2016).

Um dos aspectos principais da mortalidade cerebrovascular é o fato da redução do risco de morte pela doença ser muito mais desigual — de acordo com os indicadores sociais e econômicos —, em macrorregiões, estados ou distritos de cidades, que a de outras doenças crônicas não transmissíveis. (Fernandes *et al.*, 2015; Vincens *et al.*, 2015).

Na cidade de São Paulo, entre 1996 e 2011 o declínio das taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) foi muito mais significativo nos bairros afluentes comparados aos menos afluentes. (Fernandes *et al.*, 2015) De fato, há uma relação direta da doença cerebrovascular com os piores indicadores de desenvolvimento social e econômico, como já observado em outras avaliações sobre a doença no Brasil. A diferenciação social não influenciaria somente a maior incidência da doença cerebrovascular, mas também nas condições de atendimento médico adequado ao evento agudo, e na mortalidade subsequente que guarda relação com indicadores socioeconômicos, como menor grau de educação formal, que representou um fator de risco para pior sobrevida em longo prazo, como demonstrado no Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (EMMA), em São Paulo. (Goulart *et al.*, 2016)

1.1 Características sociodemográficas associadas ao AVC

As características sóciodemográficas são fatores de extrema importância no contexto do AVC incluindo raça, sexo, nível de educação/escolaridade do indivíduo e diferenças regionais. (Fernandes *et al.*, 2015). Em uma comparação global, a carga de AVC permanece desigualmente distribuída nos países em desenvolvimento (Feigin *et al.*, 2015). De maneira semelhante às tendências globais, as taxas de mortalidade por DCV no Brasil têm sido influenciadas por raça, sexo e outras condições socioeconômicas (SES).

Um maior declínio nas taxas de mortalidade por DCV também tem sido observado entre mulheres do que entre homens desde 1996 no Brasil. Particularmente, a mortalidade por AVC diminuiu 3,6% e 3,3% ao ano entre mulheres e homens,

respectivamente. Além disso, a mortalidade por AVC baseada em notificações de óbito, é ligeiramente maior entre os negros do que entre pardos e brancos. (Lotufo, Bensenõr, 2009). Os dados da cidade de São Paulo (1996-2011) seguem a mesma tendência nas comparações de sexo e renda familiar. (Lotufo *et al.*, 2013).

As taxas de mortalidade cerebrovascular ajustadas por idade e por raça/cor de pele no Brasil mostraram que o risco de morrer por essas doenças é maior em pardos, seguidos pelos negros e sempre menor entre os brancos. As mulheres negras têm carga maior de mortalidade comparada aos homens negros do que ocorre entre as pardas e as brancas. (Lotufo *et al.*, 2013). As explicações para essas observações são: primeiro, a diferença entre raças da prevalência da hipertensão arterial, o principal fator de risco para a doença cerebrovascular, sempre maior nos negros; segundo, a incidência maior da doença cerebrovascular entre negros em decorrência tanto da hipertensão como de variáveis socioeconômicas; (Judd *et al.*, 2013) e, terceiro, a letalidade dos eventos cerebrovasculares agudos pode ser diferencial entre brancos, pardos e negros. Ou seja, a mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil mostra nítida diferença entre brancos, pardos e negros, com carga mais elevada entre negros de ambos os sexos, seguida pelos pardos e brancos. (Lotufo *et al.*, 2013; Lotufo & Bensenõr, 2013).

1.2 Fatores de risco associados ao AVC

A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para o AVC tanto nos isquêmicos quanto nos hemorrágicos. Por essa razão, a identificação, o tratamento e o controle da hipertensão arterial devem ser considerados determinantes principais para a redução da mortalidade: primeiro, por diminuir a incidência da doença; segundo, por alterar a história natural da doença, reduzindo a letalidade. No entanto, em países com séries históricas de estatísticas de mortalidade mais extensas que a brasileira, a redução

da mortalidade por AVC precede a introdução de medicamentos anti-hipertensivos em larga escala. (Lotufo *et al.*, 2017). O estudo de Framingham constatou que os hipertensos têm uma incidência quatro vezes maior de AVC, comparativamente aos normotensos. (Wolf *et al.*, 1991).

A prevalência de hipertensão arterial é alta na população brasileira. Estudos realizados no Brasil revelaram que a prevalência da hipertensão varia entre 22,3 e 43,9%, com média de 32,5% dependendo de onde foi feito o estudo, da estratégia de recrutamento utilizada e dos acessos diferenciados aos serviços de saúde. (Radovanovic *et al.*, 2014). Dados do VIGITEL de 2015 mostraram uma frequência de hipertensão arterial de 24,8% (26,8% nas mulheres e 22,5% nos homens). Estudo mais recente do mesmo VIGITEL em 2017 mostrou que aproximadamente ¼ da amostra referiu hipertensão arterial. A prevalência relatada de hipertensão se associou ao aumento da idade sendo mais elevada na faixa acima dos 65 anos. Além disso, a hipertensão arterial se associou a baixa escolaridade, a indivíduos que se auto-relataram como pretos, obesos, com diabetes, colesterol elevado e em ex-fumantes. (Malta *et al.*, 2017) Análise transversal da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) avaliou a frequência de diagnóstico médico prévio de hipertensão, o uso de medicação para tratamento da hipertensão e o controle dos níveis pressóricos em todo o país em amostra de 81.254 participantes. Do total de participantes, 43,2% relataram diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial, sendo essa frequência mais elevada em homens comparados as mulheres: 25.8% nos homens versus 20.0% nas mulheres. Dentre os hipertensos, 81,4% relatam uso de medicamento para tratamento da hipertensão, dos quais 69,6% tinham ido ao médico no ano anterior para monitorização da pressão arterial. (Malta *et al.*, 2016)

O ELSA-Brasil avaliou em 15.103 participantes com 54% de mulheres, quantos sabiam informar o diagnóstico de hipertensão, sua prevalência e os fatores de risco associados, quantos faziam tratamento e quantos estavam controlados. Do número total de participantes, 35,8% eram hipertensos; dentre eles, 76,8% sabiam ser hipertensos com as mulheres revelando maior conhecimento do que os homens (84,8% nas mulheres versus 75,8% nos homens) e maior uso de medicamentos para tratamento da hipertensão (83,1% nas mulheres versus 70,7% dos homens). Em relação a raça, pretos (49,3%) eram mais hipertensos do que pardos (38,2%) ou brancos (30,3%). O controle da hipertensão foi maior nos participantes com escolaridade mais alta em relação aos de menor escolaridade, nos de raça branca ou amarela comparados aos pretos; e a desigualdade social e racial se associou de forma importante com o pior controle da hipertensão arterial. (Chor *et al.*, 2015)

1.3 Outros fatores de risco

Existem ainda outros fatores de risco e segundo dados do estudo INTERSTROKE, além da hipertensão arterial, outros fatores de risco como diagnóstico prévio de doença isquêmica coronariana, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, sedentarismo, a ingestão de álcool acima de 30 doses /mês, o estresse psicossocial e a depressão. Em conjunto todos esses fatores de risco estão associados com 90% do risco de AVC. (O'Donnell *et al.*, 2010)

1.3.1 Tabagismo

A prevalência de tabagismo caiu de 15,6% em 2006 para 10,8% em 2014 no país. Houve um declínio da prevalência por sexo, escolaridade, regiões do país e na maioria

das faixas etárias. A prevalência de ex-fumantes caiu de 22,2% em 2006 para 21,2% em 2014. A porcentagem de fumantes de mais de 20 cigarros por dia também diminuiu indo de 4,6% em 2006 para 3% em 2014. A porcentagem de queda do fumo passivo em casa foi mais elevada nas mulheres 13,4% em 2009 para 10% em 2014; e nos indivíduos com zero a oito anos de escolaridade, variando de 12,7% em 2009 para 9% em 2014. O fumo passivo no local de trabalho caiu de 12,1% em 2009 para 8,9% em 2014, mantendo-se mais elevado nos homens comparados as mulheres. A tendência de queda foi observada em homens e mulheres, em todas as regiões do Brasil e na maioria das faixas etárias. Esses dados indicam que a meta de redução de 30% do tabagismo até 2025 poderá ser atingida, refletindo a efetividade das ações de controle do tabagismo no país. (Malta *et al.*, 2017-1)

Dados comparados em relação a prevalência de tabagismo na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2008 e de 2013 permitiram a avaliação das mudanças na frequência de tabagismo no Brasil. Os resultados mostraram uma redução de 19% na prevalência de tabagismo que caiu de 18,5% em 2008 para 14,7% em 2013. Os resultados também mostraram um declínio na prevalência de tabagismo em todas as regiões do país e para todas as características sociodemográficas como sexo, raça, idade e nível educacional, incluindo áreas urbanas e rurais na maior parte dos estados. A redução foi de 17,5% para os homens e de 20,7% para as mulheres em todas as faixas etárias, destacando-se a queda na faixa etária de 25 a 39 anos para ambos os sexos. Em relação a raça, as maiores prevalências foram descritas em pardos e pretos. Essa queda foi observada em todos os níveis educacionais, destacando-se o declínio nos indivíduos menos educados. Em 2013 a prevalência de tabagismo foi de 19,7% nos menos educados e de 8,7% nos que informaram curso superior. Esse declínio na prevalência de tabagismo ao longo do

tempo é consequência de políticas adequadas de controle, regulação e prevenção. (Malta *et al.*, 2017)

1.3.2 Diabetes

Dados do VIGITEL mostram uma prevalência de diabetes de 8% (8,7% nas mulheres e 7,3% os homens) (Malta *et al.*, 2015). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde mostraram em relação ao diabetes, prevalência de 6,2%, sendo mais elevada nas mulheres em relação aos homens: 7,0% vs. 5,4%, respectivamente. A prevalência é mais alta nos idosos atingindo 19,8%. Indivíduos da raça preta com menor escolaridade apresentaram valores de prevalência mais elevados. Entre os obesos, 11,8% relataram diabetes. (Iser *et al.*, 2015). Ex-fumantes, indivíduos insuficientemente ativos e os que consomem álcool de forma abusiva relataram uma frequência mais elevada de diabetes. Nenhuma diferença em relação a dieta entre diabéticos e não diabéticos foi observada. (Malta *et al.*, 2017 -2)

Dados do ELSA-Brasil mostraram prevalência de 19,7% de diabéticos, sendo 50,4% sem diagnóstico prévio. A definição de diabetes incluiu diagnóstico médico prévio, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, glicemia após duas horas medida após teste de tolerância a glicose ≥ 140 mg/dl ou HBA1c $\geq 6,5$ mg/dl. A frequência de hiperglicemia de acordo com várias definições foi de 79,1%, sendo os grupos mais afetados os homens, obesos, não brancos e nos participantes com menor escolaridade. (Schmidt *et al.*, 2014)

1.3.3 Dislipidemia

Dados do VIGITEL mostraram prevalência de dislipidemia de 20% (22,2% nas mulheres e 17,6% nos homens). (Malta *et al.*, 2015) O ELSA-Brasil também estudou o

perfil de dislipidemia no estudo pela avaliação dos níveis de LDL-colesterol usando a atualização de 2004 do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP-III). Foram incluídos 14.648 participantes com idades de 35 a 74 anos. Eles foram categorizados em quatro grupos: 0 a 1 fatores de risco, 2 ou mais fatores de risco, doença isquêmica coronariana ou equivalente e risco muito alto de doença isquêmica coronariana. As características sociodemográficas avaliadas foram sexo, idade, raça, renda, educação e ter seguro saúde. A frequência de LDL-colesterol elevado foi de 45,5%. Entre os indivíduos com LDL-C elevados, 58,1% sabiam ter hipercolesterolemia, 42,3% estavam em tratamento e 58,3% estavam com os níveis de colesterol controlados. Após ajuste para características sociodemográficas, os valores de LDL-C aumentados foram mais elevados em homens, pretos, idosos e com menor nível educacional. As frequências mais baixas de conhecimento da presença de dislipidemia, de falta de tratamento e de falta de controle dos níveis de LDL-C também foram observadas em homens, pardos e pretos, nos mais pobres, menos escolarizados e nos que não tinham seguro saúde privado, mostrando novamente a influência das desigualdades sociais na ausência de diagnóstico, tratamento e no controle mais efetivo da dislipidemia. (Lotufo *et al.*, 2016)

1.4 Prevenção do AVC

Um grande e crescente número de evidências destacam a importância de um gerenciamento dos fatores de risco para melhorar a sobrevivência dos participantes com diagnóstico de AVC, principalmente por meio da detecção, tratamento e controle da pressão arterial elevada (Kernan *et al.*, 2014). Apesar dos bons resultados no tratamento da hipertensão arterial em uma amostra selecionada do ELSA-Brasil (Chor *et al.*, 2015), uma meta-análise recente baseada em dez estudos transversais brasileiros (Picon *et al.*,

2012) estimou uma porcentagem do controle da hipertensão arterial no Brasil, de 24,1% na década de 2000, que, embora seja comparável a números de outros países (Carrington *et al.*, 2013; Fasce *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2012), ainda é muita baixa.

1.5 Prevenção secundária do AVC no mundo

Prevenção secundária se refere a prevenção de novos eventos em indivíduos que já apresentam a doença. No paciente com AVC, a prevenção secundária se refere a prevenção de novos episódios de AVC com o uso de medicação. A prevenção secundária da mortalidade por AVC é um ponto-chave para uma redução contínua da mortalidade por AVC nas próximas décadas. No entanto, poucos estudos no Brasil têm informações sobre o uso da prevenção secundária no AVC.

O uso de antiplaquetários e anticoagulantes assim como estratégias eficazes para o tratamento dos fatores de risco para o AVC muda a história natural da doença. (Kernan *et al.*, 2014). Estudos realizados entre 1999 e 2004 em países de alta renda (Estados Unidos, Islândia, Inglaterra), sobre o uso de AAS na prevenção de doenças cardiovasculares mostraram prevalências muito altas, chegando em até 97% na prevenção secundária (Vianna *et al.*, 2012).

Todos os anos, aproximadamente 62.000 pessoas com AVC e ataque isquêmico transitório (AIT) são tratadas em hospitais canadenses (Coutts *et al.*, 2015). O custo anual do AVC é de aproximadamente US\$ 3,6 bilhões, levando em consideração tanto os custos dos cuidados de saúde quanto a perda da produção econômica (Krueger *et al.*, 2012). Além disso, estima-se que, para cada AVC sintomático, existem nove AVCs "silenciosos" que resultam em mudanças sutis na função e nos processos cognitivos (Leary, MC; Saver, JL., 2003). O risco de AVC recorrente após um ataque isquêmico transitório é de 10 a

20% em 90 dias, e o risco é maior nos primeiros dois dias após o início dos sintomas (Perry *et al.*, 2014). O risco de um AVC após um AIT pode ser superior a 30% em pacientes com múltiplos fatores de risco (Thacker *et al.*, 2010). O início oportuno de tratamento médico na forma da prevenção secundária demonstrou reduzir significativamente o risco de acidente vascular cerebral grave após um ataque isquêmico inicial ou acidente vascular cerebral não incapacitante. (Shelagh *et al.*, 2015)

Desde que a primeira terapia de prevenção secundária surgiu em 1970, nos EUA quando os resultados do estudo do *Veterans Administration Cooperative Study Group* sobre o tratamento do AVC com antihipertensivos, novas estratégias surgiram para a prevenção secundária do AVC (Kernan *et al.*, 2014). No Canadá, *The Canadian Stroke Best Practice Recommendations*, destina-se a fornecer orientações atualizadas baseadas em evidências para a prevenção e cuidado do AVC, com o intuito de promover uma recuperação ideal e reintegração dos sobreviventes do AVC, seus familiares e cuidadores informais), é atualizado a cada dois anos. (Shealagh *et al.*, 2015)

1.5.1 Hipertensão na prevenção secundária

O tratamento da hipertensão é provavelmente a intervenção mais importante na prevenção secundária do AVC isquêmico, (Go *et al.*, 2014) uma vez que o risco de AVC isquêmico está diretamente relacionado a pressão arterial. (Lewington *et al.*, 2002; Lawes., *et al.*; 2004 A relação com acidente vascular cerebral recorrente tem sido bem menos estudada, mas é presumivelmente semelhante. O ensaio clínico que mostrou a eficácia do tratamento da hipertensão arterial para prevenção secundária de AVC foi o Estudo *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS). Este estudo chinês recrutou 5665 pacientes com antecedente de Ataque Isquêmico Transitório – AIT ou acidente vascular cerebral (hemorrágico ou isquêmico) recente. Os pacientes eram

elegíveis independentemente da PA basal, e o tempo médio entre o evento classificatório e o recrutamento foi de 30 meses. Eles dividiram seus participantes em dois grupos, um deles recebia placebo enquanto o outro recebia indapamida. No início, a PAS média foi de 153 mm Hg no grupo placebo e 154 mm Hg no grupo indapamida. Durante a média de 24 meses de seguimento, a PAS média caiu 6,7 e 12,4 mmHg nos grupos placebo e indapamida, respectivamente. O principal desfecho do AVC recorrente foi observado em 44,1% dos pacientes que receberam placebo e 30,9% dos atribuído a indapamida (redução do risco relativo [RRR], 30%; Intervalo de confiança de 95% [IC], 14% a 43%). A eficácia do tratamento do controle da pressão arterial na prevenção secundária foi posteriormente confirmada no *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS), esse estudo recrutou 6105 pacientes com história de AIT ou acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) ao tratamento ativo com regime baseado em perindopril ou placebo. O recrutamento foi estratificado de acordo com a opinião do médico assistente se havia uma forte indicação ou contraindicação à terapia diurética. Assim, pacientes com indicação para tratamento ativo receberam perindopril sozinho ou perindopril mais indapamida em um desenho duplo-cego. Não houve critério de elegibilidade da PA especificado, mas antes do início do estudo, no entanto, 65% dos pacientes estavam sendo tratados para hipertensão ou tinham uma PA aferida > 160/95 mm Hg. Trinta e cinco por cento estavam sem tratamento para hipertensão e tinham PA <160/95 mmHg. A PA basal foi aferida com o tratamento em muitos participantes do estudo, o que complica a interpretação dos resultados para pacientes não tratados na prática clínica (PROGRESS). O tempo médio entre o evento qualificatório e o recrutamento dos participantes foi de 8 meses.

Após 4 anos, o tratamento ativo reduziu a PAS em 9 mmHg e a PAD em 4 mmHg em comparação com o placebo. A pressão arterial foi ainda mais reduzida com a

terapia combinada com indapamida, 12,3 / 5,0 mm Hg em comparação com placebo. A terapia ativa reduziu o desfecho primário de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal em 28% (95%, IC 17% -38%). O efeito do tratamento foi semelhante em pessoas com e sem hipertensão de base definida por PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg. A terapia combinada foi associada à maior redução do risco (RRR, 43%; IC95%, 30%-54%). Os investigadores do PROGRESS publicaram 2 análises *post hoc*, a primeira examinou o efeito do tratamento randomizado em 4 subgrupos definidos pela PAS basal ($\geq$ 160, 140-159, 120-139 ou $<$ 120 mmHg) e a segunda a associação entre PA (mesmo grupo) e risco de AVC recorrente (Arrima *et al.*, 2006).

A primeira análise mostrou que a eficácia da terapia de hipertensão para a prevenção secundária de AVC diminuiu com o declínio da PA basal (RRRs foram 39%, 31%, 14% e 0%, respectivamente, nos grupos definidos acima). Essa tendência de efeito decrescente foi aparente apesar da redução bem-sucedida da PAS média em cada grupo de tratamento ativo em comparação com o placebo (reduções de 11,1, 9,2, 7,6 e 7,4 mmHg, respectivamente, nos grupos definidos acima). Os resultados foram discordantes para pacientes submetidos a terapia combinada e terapia com um único medicamento; a razão de risco (RR) favoreceu o tratamento em todos os grupos designados para terapia combinada, mas apenas nos grupos com PAS inicial de 140 a 159 mmHg e $\geq$ 160 mmHg nos grupos de medicamentos únicos.

Os participantes com pressão arterial sistólica inferior à linha de base não pareciam experimentar taxas aumentadas de eventos adversos na terapia ativa. É importante ressaltar que 40% dos pacientes com uma PA basal $<$ 140 mmHg estavam em uso de terapia anti-hipertensiva no início do estudo. Na análise observacional da taxa anual de AVC de acordo com o PAS de seguimento alcançado, os pesquisadores

observaram uma relação direta entre menor pressão alcançada e menor taxa de acidente vascular cerebral, sem evidência de uma curva em J.

Uma metanálise de ensaios clínicos selecionados confirmou que os medicamentos anti-hipertensivos reduziram o risco de AVC recorrente após AVC ou AIT³⁶. Foram incluídos 10 estudos publicados até 2009 que compararam a terapia com hipertensão com placebo ou sem terapia. Juntos, esses estudos incluíram participantes com AVC isquêmico transitório, AIT ou hemorragia intracerebral, recrutados de dias a meses após o evento-índice e acompanhados por 2 a 5 anos. No geral, o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos foi associado a uma redução significativa na recorrência de AVC (RR 0,78; IC 95% 0,68-0,90) (Liu *et al.*, 2009)

Reduções maiores em PAS tenderam a estar associadas a maior redução no risco de acidente vascular cerebral recorrente. Uma redução significativa no AVC recorrente foi com observada com o uso de diuréticos (isoladamente ou em combinação com angiotensina inibidores enzimáticos), mas não com inibidores do sistema renina-angiotensina, β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio usados sozinhos; não obstante, o poder estatístico era limitado, particularmente para a avaliação de β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. O impacto dos agentes anti-hipertensivos após o AVC isquêmico parece ser semelhante em um grupo restrito de indivíduos com hipertensão e quando todos os indivíduos, incluindo aqueles com e sem hipertensão, foram incluídos. O tratamento também reduziu o risco de infarto do miocárdio e todos os eventos vasculares (Rashid *et al.*, 2003)

O estudo *Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention* (MOSES), recrutou 1405 indivíduos com hipertensão bem definida e de alto risco e com evento cerebral ou AIT nos últimos 24 meses (comprovado tomografia computadorizada cerebral ou ressonância magnética

nuclear) para eprosartan (um bloqueador do receptor de angiotensina) ou nitrendipina (um bloqueador dos canais de cálcio), (seguimento médio de 2,5 anos). O desfecho primário foi o composto de mortalidade total e todos os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, incluindo todos os eventos recorrentes. As reduções da PA foram semelhantes com os dois agentes. Os AVC isquêmico e hemorrágico e os AITs (contagem de eventos recorrentes) foram menos frequentes entre os randomizados para eprosartana (razão de densidade de incidência 0,75; IC95% 0,58-0,97) e houve redução no risco de eventos compostos primários (morte, evento cardiovascular, ou evento cerebrovascular, razão de densidade de incidência, 0,79, IC 95%, 0,66-0,96). Uma redução dos AIT foi responsável pela maior parte do benefício nos processos cerebrovasculares. eventos, sem diferença significativa em acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, e uma análise mais tradicional do tempo para o primeiro evento cerebrovascular não mostrou um benefício do eprosartan. Esse estudo nos traz duas mensagens importantes. Primeiro, consolida a evidência que é benéfica para tratar a hipertensão, mesmo depois de um distúrbio cerebrovascular (derrame ou ataque isquêmico transitório) ter ocorrido. Em segundo lugar, e mais intrigante, ele suporta o idéia de que as drogas anti-hipertensivas (especificamente a angiotensina terapia com bloqueador de receptor [BRA]) pode ter benefícios além da redução da pressão arterial. (Schrader *et al.*, 2005). Uma visão geral dos estudos de hipertensão, incluindo sobreviventes de acidente vascular cerebral, sugeriu que o tratamento anti-hipertensivo diminuiu a recorrência de AVC em 28% .2 (Schrader *et al.*, 2005)

1.5.2 Dislipidemia na prevenção secundária

Dados epidemiológicos apontam para uma associação modesta entre o nível sérico elevado de LDL-C e o risco aumentado de acidente vascular cerebral isquêmico (Ebrahin *et al.*, 2006). Inibidores da redutase, ou estatinas, que reduzem os níveis de LDL-C, mostraram-se eficazes na redução risco de AVC primário (Amarenco & Labreuche; 2009). O estudo *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL, 2009), que avaliou o risco de de AVC em 4731 participantes com AVC ou AIT prévios, níveis de colesterol entre 100 e 190 mg / dL sem história conhecida de doença isquêmica coronariana. Esses participantes foram divididos em dois grupos: os que receberam 80 mg de atorvastatina e os que receberam placebo. Durante o período de acompanhamento que durou de 4 a 9 anos, 1,2% daqueles que receberam atorvastatina apresentaram um acidente vascular cerebral versus 13,1% dos que receberam placebo (redução do risco absoluto de 2,2%; Razão de risco (RR) 0,84; Intervalo de Confiança a 95% (IC95%), 0,71-0,99; P = 0,03). Para o desfecho de eventos cardiovasculares maiores, a redução absoluta no risco em 5 anos foi de 3,5% em favor do grupo que recebeu estatina em alta dose (RR, 0,80; IC95%, 0,69-0,92; P = 0,002).

Um achado importante no SPARCL foi a associação do tratamento com estatinas com uma maior incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico (n = 55 [2,3%] para tratamento com estatina versus n = 33 [1,4%] para placebo; RR, 1,66; IC95%, 1,08–2,55). O estudo mostrou que o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi independente da idade, sexo, pressão arterial e do grau de queda dos níveis de LDL-colesterol (Goldstein *et al.*, 2011).

1.5.3 Diabetes na prevenção secundária

Outro ponto importante da prevenção secundária se dá em relação ao diabetes e ao pré-diabetes. A nível populacional, o diabetes pode ser responsável por mais de 8% do AVC isquêmico. (O'Donnell *et al.*, 2010). Distúrbios do metabolismo da glicose também são altamente prevalentes entre pacientes com doença cerebrovascular já estabelecida (Kernan *et al.*, 2005).

1.5.4 Fibrilação atrial na prevenção secundária

A fibrilação atrial é a principal arritmia cardíaca em idosos. (Go *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, essa arritmia pode ser responsável por mais de 70.000 AVCs isquêmicos a cada ano (ou seja, 10% a 12% de todos os AVCs isquêmicos) (Goldstein *et al.*, 2011). Assim, o tratamento da fibrilação atrial entre os pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico prévio é um dos principais focos da prevenção secundária do AVC. Ensaios clínicos mostraram que a terapia medicamentosa para anticoagulação é muito eficaz na prevenção do AVC do que a terapêutica antiplaquetária (You *et al.*, 2012).

O estudo *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events* comparou aspirina com clopidogrel associado a aspirina em 7550 pacientes com fibrilação atrial para os quais a terapia com antiocoagulantes com antagonistas da vitamina K se mostrou inadequada (Connolly *et al.*, 2009). Após uma mediana de 3,6 anos de seguimento, os pesquisadores observaram uma redução na taxa de acidente vascular cerebral com terapia combinada (3,3% ao ano em comparação com 2,4% ao ano; RR 0,72; IC95% 0,62-0,83; P <0,001). Sangramento grave ocorreu em 251 pacientes que receberam clopidogrel mais aspirina (2,0% por ano) e em 162 pacientes

que receberam apenas aspirina (1,3% por ano; RR, 1,57; IC 95%, 1,29-1,92; $P < 0,001$). Uma análise dos eventos vasculares combinados com hemorragia grave não mostrou diferença entre as duas opções de tratamento (RR, 0,97; 95% IC, 0,89-1,06; $P = 0,54$) (Connolly *et al.*, 2011).

Não há evidências claras de que a combinação de anticoagulação com a terapia antiagregante plaquetária para pacientes com fibrilação atrial reduz o risco de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio em comparação com a terapia anticoagulante isolada, mas há evidências claras de aumento do risco de sangramento. Portanto, a adição de aspirina à terapia anticoagulante deve ser evitada nos pacientes com AVC associados a fibrilação atrial (Hansen *et al.*, 2010).

1.5.5 Varfarina na prevenção do AVC

Além da prevenção primária, a eficácia da varfarina na prevenção secundária do AVC foi confirmada no *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT, 1993). Este estudo recrutou 669 pacientes com fibrilação atrial FA não valvar e os dividiu em três grupos. Grupo 1: participantes com dose ajustada de varfarina (alvo INR, 3.0), Grupo 2: participantes que receberam 300 mg de aspirina por dia e Grupo 3: participantes com contra-indicações para anticoagulantes que receberam placebo. Comparado com o placebo, a varfarina reduziu substancialmente o resultado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou embolia; RHR, 0,53; IC 95%, 0,36 a 0,79). O risco anual de acidente vascular cerebral foi reduzido de 12% a 4% RHR, 0,34; IC95%, 0,20-0,57). Em geral, tem sido demonstrado que o uso da varfarina é relativamente seguro, com taxa de sangramento maior de 1,3% em pacientes que receberam varfarina e 1% para pacientes que receberam placebo ou aspirina (Dahamoon *et al.*, 2006).

1.6 Prevenção secundária do AVC no Brasil

Em Joinville, cidade do sul do Brasil, de 594 pacientes que tiveram alta de hospitais públicos após o primeiro AVC, 54% não freqüentavam uma unidade hospitalar pública ou privada pelo menos duas vezes ao ano, 5,7% (34/594) afirmaram que não estavam fazendo nenhum tratamento preventivo secundário, que não tinham intenção de voltar para a prevenção secundária ou não tinham intenção de seguir a prescrição do hospital; 8,4% (50/594) procuraram atendimento privado em unidades fora do distrito de saúde; e 8,4% (50/594) foram perdidos, apesar da grande busca ativa. (Cabral *et al.*, 2012).

Em outro estudo em Pelotas (região Sul), o uso de aspirina para prevenção secundária de acidente vascular cerebral, angina e infarto agudo do miocárdio foi de 34,3% (Vianna *et al.*, 2012), bem abaixo dos níveis recomendados para prevenção de doenças cardiovasculares, embora quando utilizado pode levar a uma importante redução de eventos cardiovasculares, que pode ser de até 40% (Stafford *et al.*, 2005).

Ainda que o AAS seja uma uma medicação barata, segura, de fácil acesso e usada amplamente para tratamento de inúmeras enfermidades, como febre, dores musculares e doenças inflamatórias, alguns estudos mostraram um subuso dele na prevenção de DCV no mundo (Stafford *et al.*, 2005). Dos indivíduos que estavam usando AAS para prevenção secundária 89% referiram usar por indicação médica e apenas 9,4% por conta própria, mas neste caso 1,6% referiu usar a medicação por indicação de familiares. Dentre os indivíduos que estavam usando AAS na prevenção secundária, 12%

responderam que desconheciam o motivo para estar usando essa droga. (Vianna *et al.*, 2012).

Mesmo sabendo que a adesão ao tratamento dos fatores de risco é fator importante para prevenir novos casos de AVC, em relação a hipertensão, que é o principal fator de risco, a maioria dos pacientes relata algum grau de não adesão a medicação prescrita. Embora os médicos reconheçam a importância da medicação, a não adesão é pouco abordada. Fortuna *et al.*, mostraram em seu estudo que entre os fatores associados a não adesão à medicação estão: a preocupação que o médico demonstrou em relação as dúvidas ou preocupações do paciente e a avaliação geral do paciente com relação ao atendimento e a recomendação que ele faria em relação ao médico que o atendeu. Entende-se assim que empatia é uma ferramenta que possui a capacidade de transmitir a importância da adesão medicamentosa. (Fortuna *et al.*, 2018)

1.6.1 Acesso a medicação para prevenção secundária do AVC

O acesso aos medicamentos essenciais constitui um dos eixos norteadores das políticas de medicamentos (Portaria GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998) e de assistência farmacêutica (Resolução CNS nº 338, de 6 de maio de 2004). O Ministério da Saúde reafirma a relevância da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), um elemento técnico-científico que oriente a oferta, a prescrição e a dispensação de medicamentos nos serviços do SUS. (Ministério da saúde)

Uma Política Nacional de Medicamentos tem como objetivo final garantir a disponibilidade, o acesso e o uso racional de medicamentos para todos os setores da população, de acordo com o seu perfil de morbimortalidade. Estes medicamentos devem

ser eficazes, seguros (ou seja, apresentar um perfil de reações adversas compatíveis com sua indicação terapêutica) e de qualidade, de forma a atender à necessidade de prevenção e tratamento das doenças mais comuns. (RENAME, 2000)

No Brasil, o programa de dispensação de medicação gratuita a população que tem fatores de risco para o AVC, é o chamado “Farmácia Popular do Brasil”, ele foi criado com o objetivo de oferecer à população mais uma alternativa de acesso aos medicamentos considerados essenciais. Atualmente, o Programa “Aqui tem Farmácia Popular” funciona por meio do credenciamento de farmácias e drogarias comerciais, aproveitando a dinâmica da cadeia farmacêutica (produção x distribuição x varejo). São oferecidos medicamentos gratuitos para hipertensão (pressão alta), diabetes e asma, além de medicamentos com até 90% de desconto indicados para dislipidemia (colesterol alto), rinite, Parkinson, osteoporose e glaucoma. (Ministério da Saúde)

O Programa Farmácia Popular do Brasil foi criado em 13 de abril de 2004, pela Lei nº 10.858, e regulamentado pelo Decreto nº 5.090, de 20 de maio de 2004. Em abril de 2010, pela Portaria nº 947, são incluídas Insulina Regular e Sinvastatina, para o combate ao colesterol alto (dislipidemia). A partir de 2011, o Programa passa a disponibilizar os medicamentos indicados para o tratamento da hipertensão e do diabetes sem custos para os usuários. Esta campanha se foi chamada “Saúde Não Tem Preço” (SNTTP). A Portaria 184/2011, assinada em 03 de fevereiro de 2011, determina que, a partir do dia 14 de fevereiro, todas as farmácias da Rede Própria, bem como as farmácias e drogarias credenciadas do “Aqui Tem Farmácia Popular” fiquem obrigadas a praticar os preços de dispensação e os valores de referência, garantindo, assim, a gratuidade para estes medicamentos.

Os medicamentos disponibilizados gratuitamente pelo programa para o tratamento da hipertensão são: Atenolol 25mg, captopril 25mg, cloridrato de propranolol 40mg, hidroclorotiazida 25mg, losartana potássica 50mg e maleato de enalapril 10mg. Já para o tratamento do diabetes são: glibenclamida 5mg, cloridrato de metformina 500mg, cloridrato de metformina 500mg – ação prolongada, cloridrato de metformina 850mg, insulina humana 100UI/ML e insulina humana regular 100UI/ML. Já os medicamentos para o tratamento da dislipidemia são disponibilizados mediante copagamento: sinvastatina 10, 20 e 40 mg. (Lista de medicamentos – Ministério da saúde).

2. JUSTIFICATIVA

Neste contexto, e, considerando a escassez de estudos que avaliaram a prevenção secundária para o acidente vascular cerebral no Brasil, realizou-se uma análise transversal sobre o uso de medicação para a prevenção secundária do AVC, assim como um análise dos fatores de risco sociodemográficos e clínicos em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que referiram acidente vascular cerebral prévio na linha de base exame do Estudo.

3. OBJETIVOS

- Avaliar a prevenção secundária do acidente vascular cerebral pelo uso de medicamentos nos participantes do ELSA-Brasil que referiram diagnóstico médico prévio de AVC na linha de base do estudo

- Avaliar quais fatores sociodemográficos e clínicos influenciam mais no uso de medicamentos usados na prevenção secundária do AVC
- Avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos associados ao diagnóstico médico prévio de AVC

4. HIPÓTESE

O uso de medicação na prevenção secundária do AVC é baixo, mesmo considerando-se uma amostra com mais acesso à saúde do que a população geral como é o caso dos participantes do ELSA-Brasil.

5. MÉTODOS

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, conhecido como ELSA Brasil, é um estudo de coorte prospectivo com o objetivo de estudar a incidência de doenças cardiovasculares e do diabetes, e seus fatores de risco na população brasileira. (Aquino *et al.*, 2012).

Esse estudo envolve um consórcio composto por seis instituições brasileiras de ensino e pesquisa. Compõem o Consórcio ELSA Brasil: a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a Universidade Federal da Bahia (UFBA), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade de São Paulo (USP). (Brasil, 2009; Schmidt *et al.*, 2015).

5.1 Participantes

A partir das estimativas de incidência de diabetes mellitus tipo 2 e de infarto agudo do miocárdio (IAM) da população brasileira, calculou-se um total de 6.400 participantes para esta coorte. A fim de contemplar as diferenças de gênero e possíveis perdas durante o estudo, ampliou-se o tamanho da amostra para 15.000 participantes. Foi estabelecido um recrutamento proporcional entre os sexos, assim como proporções pré-definidas segundo faixa etária (15% entre 35 e 44 anos; 30% de 45-54; 40% de 55-64; e 15% de 65-74) e categoria ocupacional (35% de nível de apoio; 35% de nível técnico; e 30% de docentes ou equivalentes) (Schmidt *et al.*, 2015; Aquino *et al.*, 2013).

Ao final do recrutamento, o estudo incluiu 15.105 funcionários públicos de 35 a 74.as.. No momento da seleção dos participantes, foram considerados como critérios de exclusão os funcionários que tinham intenção de sair da instituição em futuro próximo, grávidas ou mulheres que deram à luz há menos de quatro meses, funcionários ativos ou aposentados que residiam fora da região metropolitana correspondente ao centro de investigação, e também aqueles que apresentavam alterações cognitivas ou de comunicação que dificultassem a realização do protocolo do estudo (Schmidt *et al.*, 2015; Aquino *et al.*, 2012; Aquino *et al.*, 2013).

5.2 Coleta de dados

A coleta de dados da linha de base do ELSA-Brasil foi realizada de Agosto de 2008 a Dezembro de 2010, e foi realizada em duas fases: (1) Obtenção do consentimento dos participantes, bem como entrevista inicial no local de trabalho, relacionada ao histórico pessoal e familiar de doenças; e (2) Entrevistas adicionais, com questionamentos mais específicos sobre problemas de saúde, e de exames no centro de pesquisa do estudo. Os voluntários responderam um questionário aplicado por uma equipe treinada e

certificada, sobre características sociodemográficas, história médica, ocupacional, familiar e reprodutiva, utilização de medicamentos nas últimas duas semanas, além de hábitos alimentares e outros (Aquino *et al.*, 2012; Chor *et al.*, 2013).

Além disso, foram submetidos a uma série de exames laboratoriais e clínicos, e periodicamente serão contactados para fornecer informações sobre internações, doenças e cirurgias ocorridas e realizarão novos exames. (Aquino *et al.*, 2012; Schmidt *et al.*, 2015; Benseñor *et al.*, 2013). Nesta análise, incluímos todos os participantes com informações auto-relatadas sobre AVC antes do início do estudo (N = 15.102).

O protocolo de estudo ELSA-Brasil está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975. O estudo foi aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa dos seis centros e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (Aquino *et al.*, 2013). O número de aprovação do projeto no CEP foi 56031816.6.0000.0076. (ANEXO B)

5.3 Variáveis utilizadas no estudo

O estudo considerou as seguintes variáveis sociodemográficas: idade (anos), sexo, raça autodeclarada (branca, parda, preta, amarela e indígena), escolaridade (fundamental, ensino médio ou superior incompleto e superior completo ou pós-graduação), renda mensal familiar média (R\$ 2.490, R\$ 2.492 a R\$ 6.638 e $\geq$ R\$ 6.640) e ter plano de saúde privado (%).

5.4 Medidas antropométricas e da pressão arterial

As medidas antropométricas foram obtidas utilizando protocolos padrão (Lohman *et al.*, 1988). O peso foi aferido com o participante usando roupas leves, descalço, e em jejum, utilizando-se balança eletrônica. A altura foi medida em

estadiômetro fixado à parede lisa e sem rodapé, no período inspiratório do ciclo respiratório do participante, com o indivíduo em posição supina, descalço, encostando cabeça, nádegas e calcanhares na parede com olhar fixo na linha do horizonte. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado como peso dividido por altura quadrada (kg/m^2). (Mill *et al.*, 2013). Já a circunferência da cintura foi medida por fita métrica inelástica graduada em milímetros, considerando-se como referência da cintura o ponto médio entre a borda do último arco costal e a crista ilíaca (Lohman *et al.*, 1988; Benseñor *et al.*, 2013).

A medida da pressão arterial foi realizada após repouso de cinco minutos, com o participante sentado em ambiente silencioso com temperatura controlada (20°C - 24°C) utilizando-se aparelho oscilométrico (Omron HEM 705CPINT) validado. Três medidas eram obtidas a intervalos de um minuto. A média das duas últimas medidas foi considerada como a pressão arterial sistólica e diastólica.

Embora a medida da pressão em manobra postural faça parte da avaliação clínica de pacientes com doenças cardíacas ou neurológicas, poucos estudos avaliaram essa medida como preditora de doenças cardiovasculares. Dois estudos, o *Honolulu Heart Program* e o *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), avaliaram essa relação e mostraram uma associação positiva entre hipotensão postural e incidência de hipertensão arterial, doença isquêmica coronariana e AVC. No ELSA-Brasil, a mensuração da pressão arterial após manobra postural seguiu o modelo do ARIC e foi realizada após a medida do índice tornozelo-braquial, aproveitando-se o tempo de repouso deitado. Após medida da pressão arterial no braço direito na posição supina (Omron HEM 705CPINT), o participante levantava-se rapidamente (se necessário com ajuda do aferidor), e a PA era reavaliada com dois, três e cinco minutos após adoção de ortostase. (Mill *et al.*, 2013)

5.5 Uso de medicação

Todos os participantes foram questionados sobre o uso contínuo de medicamentos prescritos e não prescritos nas últimas duas semanas. Eles foram instruídos a trazer todos os medicamentos em uso para os centros de pesquisa ELSA-Brasil. Os medicamentos utilizados foram classificados em antitrombóticos, incluindo anticoagulantes (anti-vitamina K), anti-heparina e anti-agregante plaquetário, e diferentes classes de anti-hipertensivos, como diuréticos, β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores do angiotensinogênio (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), vasodilatadores, anti-hipertensivos de ação central, α -bloqueadores, bem como redutores do colesterol como estatinas e fibratos.

5.6 Fatores de risco para doença cardiovascular

Hipertensão arterial foi definida como uso de medicamentos para tratamento da hipertensão, ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. A dislipidemia foi definida como o uso de medicação para redução de lipídios ou LDL-colesterol (LDL-c) ≥ 130 mg /dl.

O diabetes foi definido como diagnóstico médico prévio de diabetes, uso de medicação e/ou insulina para controle da glicemia, glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), glicemia após 2h de uma sobrecarga de glicose ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) como parte de um teste de sobrecarga a glicose, e/ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ($\geq 47,5$ mmol/mol).

O fumo e o consumo de álcool foram categorizados como nunca, uso passado ou uso atual.

A atividade física de lazer foi medida pelo módulo de atividade física no lazer da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*), que consiste em questões sobre intensidade, frequência e duração da atividade física (Craig *et al.*, 2003; Matsudo *et al.*, 2001); e classificado de acordo com o critério da Organização Mundial da Saúde em ativo (aqueles com pelo menos 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou ≥ 60 minutos/semana de atividade vigorosa, ou ≥ 150 minutos/semana da combinação entre caminhada, atividade moderada e intensa), parcialmente ativo (< 150 minutos/semana de atividade física moderada ou caminhada e/ou < 60 minutos/semana de atividade vigorosa, ou < 150 minutos/semana da combinação entre caminhada, atividade moderada e intensa), e sedentário (o restante).

O consumo alimentar foi mensurado por um questionário quantitativo de frequência alimentar (FFQ), que incluiu 114 itens alimentares relacionados ao consumo nos últimos 12 meses, composto por três seções: alimentos e preparações, tamanho das porções e frequência do consumo e foi validado para a amostra do estudo (Molina *et al.*, 2013a; Molina *et al.*, 2013b). A versão revisada do Índice de Alimentação Saudável Brasileira, foi utilizada como indicador da qualidade da dieta (Previdelli *et al.*, 2011), avaliada pelo Índice de Qualidade da Dieta revisado (IQD). O IQD foi construído segundo recomendações nutricionais, com 12 componentes: sucos naturais de frutas, frutas integrais (não inclui sucos naturais); vegetais totais; vegetais verdes escuros, alaranjados e leguminosas; grãos totais (cereais, raízes e tubérculos); grãos integrais; leite e derivados; carnes, ovos e leguminosas; óleos; gordura saturada; sódio; e calorias de gorduras sólidas, bebidas alcoólicas e adicionadas de açúcar (Previdelli *et al.*, 2011).

Os diagnósticos psiquiátricos foram avaliados utilizando-se a versão validada, em português, do *Clinical Interview Schedule - Revised Version* (CIS-R). O CIS-R é um questionário estruturado para mensurar e diagnosticar morbidade psiquiátrica não psicótica em uma comunidade (Lewis *et al.*, 1992), permitindo-nos identificar transtornos de saúde mental de acordo com a décima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

5.7 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados por uma equipe treinada e conforme protocolos padronizados (Mill *et al.*, 2013; Aquino *et al.*, 2013a; Pereira *et al.*, 2013). As amostras do material biológico foram obtidas após 12 horas de jejum e 2 horas após sobrecarga de glicose, sendo que os participantes previamente diagnosticados com diabetes utilizaram uma carga alimentar padronizada para realização do teste de tolerância oral a glicose. A glicemia foi quantificada pelo método da hexoquinase e a hemoglobina glicada foi analisada por cromatografia líquida de alta pressão (Aquino *et al.*, 2012; Fedeli *et al.*, 2013; Schmidt *et al.*, 2014).

A quantificação plasmática de triglicérides foi realizada pelo método de glicerol-fosfato peroxidase segundo Trinder (enzimático colorimétrico). O HDL-colesterol foi determinado pelo método colorimétrico homogêneo sem precipitação. O LDL-colesterol, por sua vez, foi determinado pelo método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação, se os valores de triglicérides estiverem >400 mg/dL. Na grande maioria dos casos, o LDL-colesterol foi calculado a partir da equação de Friedewald, em que $\text{LDL-colesterol} = \text{Colesterol Total (mg/dL)} - \text{HDL-colesterol (mg/dL)} - \frac{\text{triglicérides (mg/dL)}}{5}$.

5.8 Outros exames

O eletrocardiograma convencional de 12 derivações (ECG) foi realizado usando-se um dispositivo digital (Atria 6100, Burdick, Cardiac Science Corporation, EUA) com leituras automatizadas. (Mill *et al.*, 2013).

Foi realizada a medida da espessura de média-íntima (EIMC), de forma não-invasiva, por meio de ultrassonografia das artérias carótidas. A técnica de medição da espessura média-íntima (EIMC) no ELSA-Brasil foi previamente publicada. O mesmo protocolo foi realizado em todos os centros de pesquisa, usando um aparelho Toshiba (Aplio XG™) com um transdutor linear de 7,5 MHz. Utilizou-se o software MIA™ para padronização da leitura e interpretação das imagens carotídeas. (Mill *et al.*, 2013). A EIMC foi medida na parede externa de cada carótida em um segmento de 1 cm de comprimento a partir de 1 cm abaixo da bifurcação carotídea, durante três ciclos cardíacos. Todos os centros participantes obtiveram as imagens e enviaram essas aquisições para o Centro de Leitura centralizado no Centro de Investigação de São Paulo. (Santos *et al.*, 2014).

5.9 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções e comparadas usando testes de qui-quadrado. As variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ desvios-padrão e comparadas usando-se ANOVA, ou mediana [intervalo interquartil] e comparadas usando-se o teste de Mann-Whitney, conforme indicado.

A associação entre AVC e os principais fatores de risco foi testada usando-se modelos de regressão logística. Foi calculada a razão de chances (Odds ratio (OR) e Intervalo de Confiança (IC) a 95%) e apresentados como brutos, ajustados por idade e

sexo, e com ajuste multivariado (idade, sexo, educação, renda familiar mensal média e plano de saúde privado).

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o Pacote Estatístico para Ciências Sociais, versão 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

Dos 15.102 participantes incluídos da análise (3 participantes foram excluídos porque não responderam a questão sobre história médica prévia de AVC), 197 (1,3%) participantes informaram um diagnóstico médico prévio de AVC. Os participantes com acidente vascular cerebral eram mais velhos (idade média X , DP z), com menor escolaridade, menor renda familiar mensal média e com valores mais elevados da medida da circunferência da cintura e da pressão arterial sistólica e diastólica, bem como uma maior frequência de hipertensão, diabetes, dislipidemia e doença renal crônica comparados aos participantes que não referiram AVC prévio a linha de base. Eles referiam, também, um menor consumo de álcool e apresentavam pontuações na qualidade da dieta que indicavam uma dieta de melhor qualidade, embora a diferença seja muito pequena e estatisticamente significativa, mas sem relevância clínica. Os valores médios de EIMC foram maiores em indivíduos que referiram AVC com os que não referiram AVC antes da linha de base. Referenciar a tabela.

Dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, apenas a hipertensão foi associada ao AVC após ajuste multivariado ($p =$) para fatores de risco sociodemográficos e cardiovasculares. (Tabelas 1 e 2) Com exceção dos α -bloqueadores,

que não foram relatados pelo participantes que referiram AVC, todas as classes de anti-hipertensivos foram usadas em frequências mais altas entre os participantes com AVC do que entre os participantes sem AVC. A adesão ao uso de qualquer medicação foi maior entre os que referiram AVC do que entre os participantes que não referiram AVC: 46% entre os participantes com AVC versus 37,1% entre os participantes sem AVC ($P = 0,02$). No entanto, nenhuma destas frequências de uso foi muito alta. (Tabela 3)

Na análise bivariada, os participantes com AVC relataram maior uso de aspirina, outros antiagregantes plaquetários e anticoagulantes (antivitamina K) (Tabela 2), quando comparados com os participantes sem AVC (Tabela 3). Analizando o uso de medicação de acordo com o sexo, embora não haja diferenças na frequência de AVC entre homens e mulheres, os homens relataram maior uso de aspirina (59,6 versus 40,4%, $P = 0,02$) (Tabela 4) e de outros medicamentos antiplaquetários (71,4 vs. 28,6%, $P = 0,04$) em comparação com as mulheres (Tabela 5). Houve uma tendência de maior uso de medicação anti-vitamina K nos homens (respectivamente, 83,3% nos homens versus 16,7 nas mulheres; valor $P = 0,056$) (Tabela 6), em comparação com as mulheres. Ter plano de saúde privado foi associado a uma tendência ao maior uso limítrofe de outros medicamentos antiplaquetários sugerindo um maior uso desses anti-plaquetários no sistema privado de saúde. (Tabela 5) O plano de saúde privado foi associado a uma maior tendência para usar outros fármacos antiplaquetários além da aspirina (respectivamente, 86,4 vs. 13,6%, $P = 0,053$) (Tabela 1;5)

As Tabelas 7-11 mostram as principais classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados na prevenção secundária ao AVC. Diuréticos, β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores do angiotensinogênio (BRA) e bloqueadores dos canais de cálcio (CCB) . Os medicamentos

anti-hipertensivos mais utilizados na amostra foram os diuréticos, seguidos pelos IECA, β -bloqueadores, BRA, CCB, hipertensos de ação central e vasodilatadores. Não houve diferença no uso de anti-hipertensivos entre homens e mulheres, com exceção do IECA, para o qual houve maior uso entre homens do que entre as mulheres (57,1 nos homens versus 40,4% na mulheres; $P = 0,03$).

Ao analisar os dados de acordo com a raça auto-relatada, observamos uma menor frequência no uso de diuréticos em brancos e maior frequência no uso de diuréticos em participantes pardos com AVC em comparação com os participantes de outras raças ($P = 0,006$). O uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), que foi menor em brancos e maior em participantes pretos com AVC em comparação com os que não referiram AVC ($P = 0,04$).

Em relação à escolaridade, o uso de medicação anti-hipertensiva de ação central foi maior entre os participantes com AVC menos escolarizados do que entre os participantes com maior nível de escolaridade (75%); em participantes com ensino fundamental versus 25% em participantes com ensino médio e ensino superior, $P = 0,003$.

Ter plano de saúde privado se associou ao maior uso de BRA entre participantes com AVC, em comparação com os que não referiram AVC; e maior uso anti-hipertensivos de ação central (0% em indivíduos sem plano de saúde privado versus 100% em indivíduos com plano de saúde privado, $P = 0,06$).

A medicação anti-hipertensiva mais utilizada na amostra foram os diuréticos (33,5%), seguidos por IECA (28,4%), β -bloqueadores (22,8%), BRA (22,3%), BCC (13,7%), anti-hipertensivos de atuação central (4,1%) e vasodilatadores (3%).

O uso de estatinas também foi maior entre os participantes mais velhos ($P < 0,0001$) e entre os homens em comparação com as mulheres (64,4 nos homens versus 35,6% nas mulheres; $P < 0,0001$). Participantes com AVC relataram maior uso de estatinas, em comparação com participantes sem AVC. A frequência de uso de estatinas foi maior entre os participantes brancos com acidente vascular cerebral, em comparação com outros ($P = 0,04$) (Tabela 12).

A Tabela 13 nos mostra o uso da medicação de acordo com o tempo desde o AVC. Nos participantes com maior intervalo de tempo entre o AVC e a linha de base do ELSA-Brasil, a frequência do uso de medicamentos foi menor do que nos participantes com menor intervalo de tempo entre o AVC e a linha de base, ou seja, a baixa frequência ou até ausência de uso de medicação aumentou com o incremento do tempo desde o AVC. Desse modo, cerca de 20% dos participantes para os quais 10 anos ou menos tinham decorrido desde o AVC não estavam usando medicação e cerca de 30% dos participantes que relataram 11 anos ou mais desde o AVC não estava usando medicação. Em geral, o uso de medicação para prevenção secundária de AVC é muito baixo na amostra e diminuiu com o aumento do tempo desde o AVC. A porcentagem de participantes que relataram o uso de pelo menos um antiagregante plaquetário ou anticoagulante em associação com anti-hipertensivos e estatinas variou de 15% a 20%.

Tabela 1. Características sociodemográficas em pacientes com AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil

	AVC		p-valor
	Não N = 14,905 (%)	Sim N = 197 (%)	
Idade (anos)*	52.0±9.1	58.4±8.9	<0.0001
Mulher (%)	8110 (54.4)	108 (54.8)	0.91
Raça (%)			0.41
Branca	7700 (52.3)	88 (45.6)	
Parda	4143 (28.1)	59 (30.6)	
Negra	2360 (16.0)	37 (19.2)	
Asiática	368 (2.5)	6 (3.1)	
Indígena	154 (1.0)	3 (1.6)	
Escolaridade (%)			<0.0001
Ensino fundamental	1874 (12.6)	48 (24.4)	
Ensino médio	5162 (34.6)	69 (35.0)	
Ensino superior	7869 (52.8)	80 (40.6)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	3923 (26.4)	71 (36.4)	0.006
R\$2490.00 - 6639	5648 (38.1)	60 (30.8)	
≥ R\$6640	5269 (35.5)	64 (32.8)	
Plano de saúde privado (%)	10,160 (68.2)	138 (70.5)	0.57

Tabela 2. Características clínicas e hábitos de vida em pacientes com AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil

	AVC		p-valor
	Não N = 14,905 (%)	Sim N = 197 (%)	
Hipertensão arterial (%)	5268 (35.4)	132 (67.0)	<0.0001
Hipertensão arterial controlada (%)	12948 (86.9)	153 (77.7)	<0.0001
Diabetes mellitus (%)	2901 (19.5)	68 (34.5)	<0.0001
Dislipidemia (%)	8647 (58)	128 (65)	0.049
Dislipidemia controlada (%)	7603 (51)	114 (57.9)	0.057
Doença renal crônica (%)	943 (6.3)	33 (16.8)	<0.0001
Fibrilação atrial ou <i>flutter</i>	48 (0.3)	0 (0)	0.42
Tabagismo (%)			0.16
Nunca	8495 (57.0)	99 (50.3)	
Ex	4462 (29.9)	69 (35.0)	
Atual	1947 (13.1)	29 (14.7)	
Consumo de álcool (%)			<0.0001
Nunca	1587 (10.7)	27 (13.8)	
Ex	2973 (20.0)	61 (31.1)	
Atual	10320 (69.3)	108 (55.1)	
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²)*	27.0±4.8	27.1±4.6	0.79
Atividade física (%)			0.15
Sedentário	9287 (63.2)	135 (69.9)	
Parcialmente ativo	1851 (12.6)	21 (10.9)	
Fisicamente ativo	3554 (24.2)	37 (19.2)	
EIMIC (mm)	0.92 ±0.20	1.03 ±0.24	<0.0001

Tabela 3. Uso de medicação para prevenção secundária de AVC auto-relatado na linha de base do ELSA-Brasil

	AVC		p-valor
	Não N = 14,905 (%)	Sim N = 197 (%)	
AAS	820 (5.5)	145 (73.6)	<0.0001
Outros antiplaquetários	72 (0.5)	14 (7.1)	<0.0001
Todos os antiplaquetários	847 (5.7)	60 (30.5)	<0.0001
Anti-Vitamina K	50 (0.3)	6 (3)	<0.0001
Heparina	4 (0.0)	1 (0.5)	<0.0001
Anti-hipertensivo	124 (0.8)	9 (4.6)	<0.0001
Número de medicação anti-hipertensiva			<0.0001
Somete 1	2051 (13.8)	54 (27.4)	
2	1650 (11.1)	52 (26.4)	
3 ou mais	682 (4.6)	28 (14.2)	
Diuréticos	2226 (15.0)	66 (33.5)	<0.0001
Beta bloqueadores	1576 (10.6)	45 (22.8)	<0.0001
IECA	1582 (10.6)	44 (22.3)	<0.0001
BRA	1192 (8.0)	44 (22.3)	<0.0001
Bloqueadores dos canais de cálcio	780 (5.2)	27 (13.7)	<0.0001
Vasodilatadores	72 (0.5)	6 (3)	<0.0001
Medicamentos de ação central	61 (0.4)	8 (4.1)	<0.0001
Alpha bloqueadores	36 (0.2)	0 (0)	0.49
Drogas redutoras do colesterol	1915 (12.9)	63 (32.0)	<0.0001
Estatinas	1764 (11.9)	59 (29.9)	<0.0001
Adesão ao uso de qualquer medicação	37.1	46	0.02
Níveis controlados de LDL	7243 (49)	43 (42.1)	0.06

Tabela 4. Uso de AAS na prevenção secundária do AVC

	AAS		p-valor
	Não	Sim	
	N = 145 (%)	N = 52 (%)	
Idade (anos) *	58 (8.7)	59.4 (9.5)	0.37
Sexo (%)			
Masculino	58 (40)	31 (59.6)	0.02
Feminino	87 (60)	21 (40.4)	
Raça (%)			
Branca	60 (42.3)	28 (54.9)	0.58
Parda	47 (33.1)	12 (23.5)	
Negra	28 (19.7)	9 (17.6)	
Asiática	5 (3.5)	1 (2)	
Indígena	2 (1.4)	1 (2)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	34 (23.4)	14 (26.9)	0.87
Ensino médio	51 (35.2)	18 (34.6)	
Ensino superior	60 (41.4)	20 (38.5)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	54 (37.8)	17 (32.7)	0.75
R\$2490.00 - 6639	44 (30.8)	16 (30.8)	
≥ R\$6640	45 (31.5)	19 (36.5)	
Plano de saúde privado (%)	103 (71)	35 (67.3)	0.62

Tabela 5. Uso de outros antiplaquetários na prevenção secundária do AVC

	Outros antiplaquetários		p-valor
	Não	Sim	
	N = 183 (%)	N = 14 (%)	
Idade (anos) *	57.9 (8.6)	64.5 (9.9)	
Sexo (%)			
Masculino	79 (43.2)	10 (71.4)	0.04
Feminino	104 (56.8)	4 (28.6)	
Raça (%)			
Branca	80 (44.4)	8 (61.5)	0.78
Parda	56 (31.1)	3 (23.1)	
Negra	35 (19.4)	2 (15.4)	
Asiática	6 (3.3)	0 (0)	
Indígena	1 (1.7)	0 (0)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	44 (24)	4 (28.6)	0.23
Ensino médio	67 (36.6)	2 (14.3)	
Ensino superior	72 (39.3)	8 (57.1)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	68 (37.4)	3 (23.1)	0.49
R\$2490.00 - 6639	56 (30.8)	4 (30.8)	
≥ R\$6640	58 (31.9)	6 (46.2)	
Plano de saúde privado (%)	125 (68.3)	13 (92.9)	0.053

6. Uso de anti-vitamina K na prevenção secundária do AVC

	Anti-vitamina K		p-valor
		Sim N = 6 (%)	
Idade (anos) *	58.2 (8.9)	64.5 (6)	0.09
Sexo (%)			
Masculino	84 (44.0)	5 (83.3)	0.056
Feminino	107 (56.0)	1 (16.7)	
Raça (%)			
Branca	84 (44.7)	4 (80.0)	0.60
Parda	58 (30.9)	1 (20.0)	
Negra	37 (19.7)	0 (0.0)	
Asiática	6 (3.2)	0 (0.0)	
Indígena	3 (1.6)	0 (0.0)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	47 (24.6)	1 (16.7)	0.41
Ensino médio	68 (35.6)	1 (16.7)	
Ensino superior	76 (39.8)	4 (66.7)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	71 (37.6)	0 (0.0)	0.11
R\$2490.00 - 6639	58 (30.7)	2 (33.3)	
≥ R\$6640	60 (31.7)	4 (66.7)	
Plano de saúde privado (%)	133 (69.6)	5 (83.3)	0.47

Tabela 7. Uso de diuréticos na prevenção secundária do AVC.

	Diuréticos		p-valor
	Não	Sim	
	N = 131(%)	N = 66 (%)	
Idade (anos) *	57.2 (8.4)	60 (9.4)	0.009
Sexo (%)			
Masculino	72 (55.0)	36 (54.5)	0.96
Feminino	59 (45)	30 (45.5)	
Raça (%)			
Branca	66 (52.0)	22 (33.3)	0.006
Parda	31 (24.4)	28 (42.4)	
Negra	25 (19.7)	12 (18.2)	
Asiática	5 (3.9)	1 (1.5)	
Indígena	0 (0.0)	3 (4.5)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	27 (20.6)	21 (31.8)	0.21
Ensino médio	47 (35.9)	22 (33.3)	
Ensino superior	57 (43.5)	23 (34.8)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	44 (34.1)	27 (40.9)	0.50
R\$2490.00 - 6639	43 (33.3)	17 (25.8)	
≥ R\$6640	42 (32.6)	22 (33.3)	
Plano de saúde privado (%)	97 (74.0)	41 (62.1)	0.09

Tabela 8. Uso de β -bloqueadores na prevenção secundária do AVC.

		β -bloqueadores	
		Sim	
		N = 45 (%)	p-valor
Idade (anos) *	58 (8.7)	60 (9.3)	0.22
Sexo (%)			
Masculino	86 (56.6)	22 (48.9)	0.36
Feminino	66 (43.4)	23 (51.1)	
Raça (%)			
Branca	68 (45.6)	20 (45.5)	0.23
Parda	49 (32.9)	10 (22.7)	
Negra	26 (17.4)	11 (25.0)	
Asiática	5 (3.4)	1 (2.3)	
Indígena	1 (0.7)	2 (4.5)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	39 (25.7)	9 (20.0)	0.32
Ensino médio	49 (32.2)	20 (44.4)	
Ensino superior	64 (42.1)	16 (35.6)	
Renda mensal média familiar (%)			
$\leq$ R\$2489	55 (36.7)	16 (35.6)	0.90
R\$2490.00 - 6639	47 (31.3)	13 (28.9)	
$\geq$ R\$6640	48 (32.0)	16 (35.6)	
Plano de saúde privado (%)	105 (69.1)	33 (73.3)	0.58

Tabela 9. Uso de IECA na prevenção secundária do AVC.

	IECA		p-valor
	Não	Sim	
	N = 141 (%)	N = 56 (%)	
Idade (anos) *	58.3 (9.1)	58.6 (8.4)	0.81
Sexo (%)			
Masculino	84 (59.6)	24 (42.9)	0.03
Feminino	57 (40.4)	31 (57.1)	
Raça (%)			
Branca	65 (47.1)	23 (41.8)	0.62
Parda	38 (27.5)	21 (38.2)	
Negra	29 (21.0)	8 (14.5)	
Asiática	4 (2.9)	2 (3.6)	
Indígena	2 (1.4)	1 (1.8)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	30 (21.3)	18 (32.1)	0.19
Ensino médio	49 (34.8)	20 (35.7)	
Ensino superior	62 (44.0)	18 (32.1)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	49 (35.3)	22 (39.3)	0.52
R\$2490.00 - 6639	41 (29.5)	19 (33.9)	
≥ R\$6640	49 (35.3)	15 (26.8)	
Plano de saúde privado (%)	107 (77.9)	31 (55.4)	0.005

Tabela 10. Uso de BRA na prevenção secundária do AVC

	BRA		p-valor
	Não	Sim	
	N = 153 (%)	N = 44 (%)	
Idade (anos) *	57 (8.9)	63 (7.2)	<0.0001
Sexo (%)			
Masculino	86 (56.2)	22 (50.0)	0.47
Feminino	67 (43.8)	22 (50.0)	
Raça (%)			
Branca	72 (48.3)	16 (36.4)	0.27
Parda	44 (29.5)	15 (34.1)	
Negra	25 (16.8)	12 (27.3)	
Asiática	6 (4.0)	0 (0.0)	
Indígena	2 (1.3)	1 (2.3)	
Escolaridade (%)			
Ensino fundamental	37 (24.2)	11 (25.0)	0.43
Ensino médio	57 (37.3)	12 (27.3)	
Ensino superior	59 (38.6)	21 (47.7)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	59 (39.1)	12 (27.3)	0.20
R\$2490.00 - 6639	47 (31.1)	13 (29.5)	
≥ R\$6640	45 (29.8)	19 (43.2)	
Plano de saúde privado (%)	100 (65.4)	38 (86.4)	0.007

Tabela 11. Uso dos bloqueadores dos canais de cálcio na prevenção secundária do AVC

	Bloqueadores dos canais de cálcio		p-valor
	Não	Sim	
	N = 170 (%)	N = 27 (%)	
Idade (anos) *	57.7 (9)	62.8 (6.9)	0.005
Sexo (%)			
Masculino	95 (55.9)	13 (48.1)	0.45
Feminino	75 (44.1)	14 (51.9)	
Raça (%)			
Branca	79 (47.3)	9 (34.6)	0.04
Parda	51 (30.5)	8 (30.8)	
Negra	30 (18.0)	7 (26.9)	
Asiática	6 (3.6)	0 (0.0)	
Indígena	1 (0.6)	2 (7.7)	
Escolaridade (%)			0.10
Ensino fundamental	37 (21.8)	11 (40.7)	
Ensino médio	62 (36.5)	7 (25.9)	
Ensino superior	71 (41.8)	9 (33.3)	
Renda mensal média familiar (%)			
≤ R\$2489	60 (35.5)	11 (42.3)	
R\$2490.00 - 6639	52 (30.8)	8 (30.8)	
≥ R\$6640	57 (33.7)	7 (26.9)	
Plano de saúde privado (%)	100 (65.4)	38 (86.4)	0.007

Tabela 12. Uso de estatinas na prevenção secundária do AVC

	Estatinas		p-valor
	Não	Sim	
	N = 170 (%)	N = 27 (%)	
Idade (anos) *	56.7 (8.7)	62.3 (8.2)	<0.0001
Sexo (%)			<0.0001
Masculino	51 (37.0)	38 (64.4)	
Feminino	87 (63.0)	21 (35.6)	
Raça (%)			
Branca			0.04
Parda	54 (39.7)	34 (59.6)	
Negra	45 (33.1)	14 (24.6)	
Asiática	31 (22.8)	6 (10.5)	
Indígena	3 (2.2)	3 (5.3)	
Escolaridade (%)			0.44
Ensino fundamental	35 (25.4)	13 (22.0)	
Ensino médio	51 (37.0)	18 (30.5)	
Ensino superior	52 (37.7)	28 (47.5)	
Renda mensal média familiar (%)			0.11
≤ R\$2489	55 (40.1)	16 (27.6)	
R\$2490.00 - 6639	43 (31.4)	17 (29.3)	
≥ R\$6640	39 (28.5)	25 (43.1)	
Plano de saúde privado (%)			0.37
Não	44 (31.9)	15 (25.4)	
Sim	94 (68.1)	44 (74.6)	

13. Uso de medicação por classe e tempo de uso desde o AVC auto relatado pelos participantes

Classes de medicação e combinações	Tempo desde o AVC (anos)				
	N (%)				
	< 5	5 – 10	11 – 15	> 15	Total
Nenhuma medicação	14 (19.4)	8 (16.7)	11 (35.5)	12 (30.8)	45 (23.7)
Somente aspirina	3 (4.2)	2 (4.2)	2 (6.5)	0 (0)	7 (3.7)
Somente medicações anti-hipertensivas	17 (23.6)	22 (45.8)	10 (32.3)	14 (33.3)	63 (33.2)
Somente estatinas	3 (4.2)	0 (0)	1 (3.2)	3 (25.8)	7 (3.7)
Aspirina e qualquer anti-hipertensivo	9 (12.5)	3 (6.3)	2 (6.5)	2 (7.7)	16 (2)
Aspirina e estatinas	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
Outros anti-agregantes plaquetários e anti-hipertensivo	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
Aspirina, outros anti-agregantes plaquetários e estatinas	0 (0)	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)
Anti-hipertensivos e estatinas	7 (9.7)	5 (10.4)	1 (3.2)	1 (2.6)	14 (7.4)
Aspirina, anti- hipertensivos e estatinas	12 (16.7)	3 (6.3)	2 (6.5)	3 (7.7)	19 (10.5)
Anti-vitamina K, anti-hipertensivos e estatinas	1 (1.4)	1 (2.1)	1 (3.2)	0 (0)	3 (1.6)
Outros anti-agregantes plaquetários, anti-hipertensivos e estatinas	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	3 (7.7)	4 (2.1)
AAS, anti-agregantes plaquetários, anti-hipertensivos e estatinas	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (3.3)	1 (2.6)	6 (3.2)
Total	72	48	31	39	190

7. DISCUSSÃO

A frequência do AVC foi maior em participantes com baixo status socioeconômico. O fator de risco mais associado ao AVC foi a hipertensão. O uso de medicação foi muito baixo na amostra, mesmo considerando a prescrição de medicamentos menor custo como a aspirina ou os β -bloqueadores e uma política nacional para garantir o acesso a medicamentos essenciais para todos os cidadãos. Embora a frequência de AVC seja semelhante de acordo com o sexo, os homens relataram mais uso de medicamentos em comparação com as mulheres. Por outro lado, ter um plano de saúde se associou ao maior uso de BRA em comparação com o IECA e uma tendência para um maior uso de anti-hipertensivos de ação central e de antiplaquetários, além da aspirina.

Todos os participantes do ELSA-Brasil são funcionários públicos com níveis mais altos de escolaridade, renda familiar mensal média mais elevada e melhor acesso aos serviços de saúde em comparação ao restante da população brasileira. No entanto, mesmo considerando o maior acesso aos serviços de saúde, a frequência de uso de prevenção secundária nos participantes que relataram AVC foi muito baixa (3,7% do uso de aspirina e 33,2% do uso de qualquer anti-hipertensivo).

O Brasil, implementou uma política nacional de distribuição de medicamentos, para garantir o acesso a medicamentos essenciais para todos os cidadãos, garantindo acesso imediato e constante (Brasil, 1998). Medicamentos utilizados na prevenção secundária de acidente vascular cerebral, como a aspirina, e algumas classes de anti-hipertensivos, como β -bloqueador, IECA, BRA ou até mesmo as medicações utilizadas no tratamento da dislipidemia como as estatinas estão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). (Brasil 2015). O Ministério da Saúde também criou o Programa de Farmácia Popular Brasileira (PFB) (Ministério da Saúde, 2005) com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais e primários para todos os

cidadãos, incluindo nessa lista as medicações usadas na prevenção das doenças cardiovasculares que são financiados total ou parcialmente pelo governo. (Yamauti *et al.*, 2015; Santos-Pinto *et al.*, 2010). Embora estes medicamentos estejam disponíveis em toda a rede pública, alguns estudos indicam que nem todos os medicamentos antiplaquetários ou anti-hipertensivos estão sempre disponíveis nos serviços públicos (Guerra Jr *et al.*, 2004; Dal Pizzol *et al.*, 2010). No entanto, nossos dados indicam que a não utilização de medicamentos em participantes com AVC reflete um problema mais complexo, sendo o custo da medicações apenas uma parte disso.

Estudos indicam que o AAS mesmo sendo uma droga de baixo custo, o uso da medicação na prevenção secundária de DCV é maior nos indivíduos pertencentes às classes sociais com rendas mais altas, talvez em função do acesso mais fácil a serviços especializados, à medicação e/ou a uma melhor conscientização da necessidade do seu uso (Vianna *et al.*, 2012). Paniz *et al.*, estudaram o acesso à medicação de uso contínuo nas regiões Sul e Nordeste do Brasil e também encontraram maior acesso à medicação de uso crônico quanto maior o nível socioeconômico. (Paniz *et al.*, 2008). A prevalência do baixo uso de AAS na prevenção secundária das DCV é preocupante, especialmente se considerarmos o benefício do AAS na redução de novos eventos, redução de mortalidade, além de sua boa tolerabilidade e segurança.

Em nossa amostra, a frequência de AVC não mostrou diferenças de acordo com o sexo. Dados recentes sobre a prevalência de AVC da PNS e do GBD Brasil também mostraram resultados semelhantes (Bensenor *et al.*, 2015; Lotufo *et al.*, 2017). Se a prevalência for semelhante para ambos os sexos e considerando-se que as mulheres têm maior frequência de uso dos serviços de saúde em relação aos homens (Stoverinck *et al.*, 1996; Koutis *et al.*, 1991; Aquino *et al.*, 1992), poderia-se esperar um maior uso de

medicação para prevenção secundária em mulheres. Os dados do ELSA-Brasil mostraram altas taxas de prevalência de conhecimento sobre hipertensão, uso de medicação e controle da pressão arterial mais elevada nas mulheres em comparação aos homens. No entanto, isso não é verdade para as mulheres que referiram diagnóstico médico prévio de AVC, talvez porque seja uma subamostra com menor escolaridade e menor renda em relação ao total de mulheres que participam do estudo *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS).

Nosso padrão de uso de estatinas é semelhante ao apresentado nas Razões para as diferenças geográficas e raciais no estudo do AVC. Os dados desse estudo mostraram maior uso de medicação em homens brancos, seguidos por homens pretos, mulheres brancas e mulheres negras (Gamboa *et al.*, 2017). Os dados do ELSA-Brasil também mostraram maior conscientização no conhecimento da dislipidemia, no uso de medicação para tratamento da dislipidemia e no controle dos níveis de colesterol nas mulheres em comparação aos homens. No entanto, o uso de estatinas nos participantes que relataram AVC na linha de base foi maior em homens em comparação com as mulheres. Uma explicação potencial para o uso mais agressivo de estatinas entre os homens brancos em relação as mulheres pode ser decorrente dos padrões de tratamento e nos hábitos dos médicos. (Gamboa *et al.*, 2017). A doença cardiovascular é mais frequente nos homens e isso pode levar a uma frequência menor de diagnóstico e prescrição da prevenção secundária e do tratamento como um todo em mulheres por se pensar menos em doença cardiovascular no sexo feminino em comparação ao masculino. Em 2004, Mosca *et al.* descobriram que, embora os médicos da atenção primária apoiem amplamente as três diretrizes do Painel de Tratamento de Adulto do Programa Nacional de Colesterol (*Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults é NCEP ATPIII*) e a

estratificação do risco de doença coronariana, menos da metade deles implementou ferramentas de cálculo de risco em sua prática clínica, resultando em uma subestimação consistente do risco de doença cardiovascular especialmente entre as mulheres. (Mosca *et al.*, 2005).

Detectamos poucas diferenças quanto ao uso de medicação para prevenção secundária por raça. Em relação à educação, constatamos um maior uso de anti-hipertensivos de ação central entre os participantes com menor grau de escolaridade em comparação com outros ($P = 0,003$). Isso pode ser consequência do menor acesso a cuidados de saúde de qualidade. Ter um plano de saúde privado se associou a uma alta prescrição de BRA em comparação aos IECA, uma tendência limítrofe para o uso de outros medicamentos antiplaquetários além da aspirina ($P = 0,053$) e maior uso de anti-hipertensivos de ação central ($P = 0,06$), sugerindo uma prática diferente da recomendada em consensos sobre prevenção secundária e tratamento do AVC.

Embora não tenhamos informações sobre o tipo de AVC (isquêmico ou hemorrágico), o uso de anticoagulantes foi muito baixo na amostra. Em nenhum participante que relatou AVC, encontrou-se traçados eletrocardiográficos compatíveis com fibrilação atrial ou *flutter* na amostra, o que pode explicar esses resultados.

Os autores da publicação "Prioridades de Controle de Doenças em Países em Desenvolvimento" (*Disease Control Priorities in Developing Countries*) adaptaram o conceito de transição epidemiológica para as doenças cardiovasculares. Resumidamente, há uma primeira mudança na queda da mortalidade por doença cardíaca reumática e aumento da mortalidade por doença hipertensiva e AVC hemorrágico. A segunda alteração é a diminuição da mortalidade decorrente do AVC hemorrágico e um aumento na do AVC isquêmico, em particular, e da doença isquêmica coronariana (DIC) entre pessoas de meia idade. E, finalmente, ocorre uma queda na mortalidade decorrente do

AVC e um aumento na mortalidade por doença isquêmica coronariana (Lotufo *et al.*, 2009). O Brasil está na última fase da transição epidemiológica. Cerca de dez anos atrás (2007), as doenças isquêmicas coronariana superou o AVC como a primeira causa de morte no país. No entanto, o ônus do AVC ainda é muito elevado e está associado à morte prematura em indivíduos com menos de 70 anos. Além disso, mesmo em uma amostra com mais acesso aos cuidados de saúde que a população geral do Brasil, como é o caso dos participantes do ELSA-Brasil, a prevenção secundária do AVC ainda é muito baixa.

Esse estudo tem várias limitações, mas a mais importante é que a informação sobre AVC na linha de base é auto relatada com base em um diagnóstico médico prévio de AVC, não tendo sido adjudicada por nenhuma investigação na entrada do participante no estudo. Também não temos informações sobre as porcentagens de AVC isquêmico e hemorrágico, mas temos informações detalhadas sobre a prevalência dos fatores de risco associados e o uso de medicação, o que permite uma avaliação da prevenção secundária do AVC na amostra. Em relação à distribuição dos fatores de risco, todos se mostraram mais elevados nos participantes que referiram história prévia de AVC em relação aos outros participantes. Esse achado sugere que embora não tenhamos confirmado o diagnóstico de AVC na entrada do participante no estudo e que que erros na classificação de quem teve ou não AVC sejam possíveis, os resultados são coerentes e mostram um risco maior nos que relataram diagnóstico médico de AVC prévio. Outro ponto importante é que a amostra do ELSA-Brasil não é representativa da população brasileira apresentando níveis mais elevados de escolaridade e de renda familiar mensal média assim como um maior acesso aos serviços de saúde comparada à população geral do Brasil. Esse fato sugere que se mesmo em uma amostra com maior acesso aos serviços de saúde a prevenção secundária é baixa, devemos esperar uma situação ainda mais grave na população geral do Brasil. Por último, trata-se de estudo transversal que não permite

nenhum tipo de análise envolvendo causalidade. Apesar dessas limitações, o ELSA-Brasil permite que se tenha uma visão bastante clara da prevenção secundária ao AVC no país.

Alguns estudos utilizaram o auto relato como fonte de dados em sua linha de base, como o *Predictors of congruency between self-reported hypertension status and measured blood pressure in the stroke belt*, publicado em 2013. Apesar das limitações, o estudo deixa claro que as informações autorreferidas podem ser usadas com cuidado em estudos de base populacional. (Dave *et al.*, 2013)

A informação sobre a prevalência de doenças na população é tipicamente coletada através do uso de auto relato durante questionários de saúde pública. As medidas de auto relato são preferidas, pois são econômicas e tempo eficiente em relação aos exames físicos e testes de laboratório. A precisão dos dados auto referidos sobre a história médica é influenciada por vários fatores, como conhecimento e compreensão das informações relevantes, capacidade de lembrá-las, disposição para reportá-las e se por ventura a doença ainda não foi diagnosticada. À luz desses fatores, a taxa de autorrelato impreciso pode ser significativa e pode variar de acordo com a doença e a população (Dave *et al.*, 2013).

Em geral, os resultados do estudo *Validity of Self-Report of Cardiovascular Risk Factors in a Population at High Risk for Stroke* destacaram a necessidade de os médicos, cientistas e epidemiologistas serem cautelosos na triagem de fatores de risco vasculares usando medidas de autorrelato. Essas medidas podem necessitar de validação cruzada contra medidas objetivas da doença. Isso pode ter implicações para pesquisadores que estudam o envelhecimento saudável, pois estudos transversais podem ser confundidos pela influência de fatores de risco vasculares significativos¹⁸ que podem não ser detectados pelos métodos tradicionais de rastreamento. Pode também ter implicações para a pesquisa em saúde pública, já que a baixa sensibilidade dos

questionários de autorrelato enfraquece os esforços para estimar a prevalência da doença na população em geral. (Dey *et al.*, 2015).

8. CONCLUSÃO

8.1 Objetivo principal

Os dados deste estudo mostram que a frequência de prevenção secundária é muito baixa, mesmo para uma amostra com mais acesso aos serviços de saúde como é o caso do ELSA-Brasil. O uso da prevenção secundária nos fatores de risco cardiovasculares é ainda mais baixo nas mulheres comparadas aos homens.

8.2 Objetivo secundário 1

Idade, sexo, raça e ter um plano de saúde privado foram as características que mais influenciaram o uso de medicamentos para prevenção secundária. Indivíduos idosos e do sexo masculino apresentavam frequência aumentada do uso de prevenção secundária. Ter plano de saúde e raça negra se associaram a escolhas específicas no uso de medicamentos. Ter plano de saúde se associou a maior uso de BRA e menor uso de IECA. Raça negra se associou a um maior uso de bloqueadores de canal cálcio.

8.3 Objetivo secundário 2

O fator de risco mais associado ao diagnóstico prévio de AVC foi a presença de hipertensão arterial.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em São Paulo, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade de São Paulo, sob a coordenação do Hospital Universitário da USP.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

¹ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-SP), situado no Hospital Universitário - 4º andar, Av. Lineu Prestes 2565, Cidade Universitária, em dois momentos: o primeiro com duração de cerca de cinco a seis horas pela manhã, e o segundo à tarde, com duração prevista de uma hora. No CI-SP, o/a Sr./a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço, pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr./a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-SP a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da USP e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência. Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos

² Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória. 2/5

definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar a Unidade Básica de Assistência à Saúde (UBAS) ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-SP forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no próprio Hospital Universitário - USP.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar os coordenadores do ELSA Brasil em São Paulo, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, no Hospital Universitário - USP, Av. Lineu Prestes, 2565; telefone (11) 3091-9271.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____
 Documento de Identidade _____
 Data de nascimento _____
 Endereço _____
 Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papelada de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura do Participante _____

 Prof.ª Izabela Judith Martins Benseñor
 Responsável pelo Projeto

3024398

Coordenador ou vice coordenador

RG

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto **ELSA BRASIL**

USP Universidade de São Paulo
 Hospital Universitário da USP
 Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária
 05508-000 São Paulo - SP
 elsa@usp.br
 +55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

☐ Sim

☐ Não

Assinatura do Participante _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-SP _____

Assinatura do entrevistador _____

9.2 ANEXO B

São Paulo, 31 de maio de 2016.

Il^{mo(a)}. Sr^a(a).

Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Prevalência e fatores de risco associados ao acidente vascular cerebral: resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”

Pesquisador(a) responsável: Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

Pesquisador executante: Fernanda Gabriela de Abreu

CAAE: 56031816.6.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1555/16

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 20 de maio de 2016 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 20 de novembro de 2016.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

10. REFERÊNCIAS

- 1 GBD 2017 Mortality and Causes of Death Collaborators. GBD 2016 mortality and causes of death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *GLOBAL HEALTH METRICS*| VOLUME 390, ISSUE 10100, P1151-1210, SEPTEMBER 16, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)

- 2 Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray CJ, Roth A; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):230-6.

- 3 World Health Organization. (WHO). Health statistics and information systems – Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. [Internet]. Geneva; 2013. [Cited in 2016 Nov 22]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/em

- 4 Damata SR, Formiga LM, Araújo AK, Oliveira EA, Oliveira AK, Formiga RC. Perfil epidemiológico dos idosos acometidos por acidente vascular cerebral. *R. Interd*. 2016;9(1):107-17

- 5 Lotufo PA, Goulart AC, Passos VMA, Satake FM, Souza MFM, França EB, Ribeiro ALP, Benseñor IM. Cerebrovascular disease in Brazil from 1990 to 2015: Global Burden of Disease 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 May;20Suppl 01(Suppl 01):129-141.

- 6 Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey--2013. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Sep;73(9):746-50.

- 7 Abe IM, Lotufo PA, Goulart AC, Benseñor IM. Stroke prevalence in a poor neighbourhood of São Paulo, Brazil: applying a stroke symptom questionnaire. *Int J Stroke*. 2011 Feb;6(1):33-9.
- 8 Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
- 9 Araujo PA, Darcus JVV, Tomas ACV, Mello WA. Tendência da Mortalidade por Acidente Vascular Cerebral no Município de Maringá, Paraná entre os Anos de 2005 a 2015. *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, Rio de Janeiro , v. 31, n. 1, p. 56-62, Feb. 2018. DOI: 10.5935/2359-4802.20170097
- 10 Castro JA, Epstein MG, Sabino GB, Nogueira GL, Blankenburg C, Staszko KF, et al. Estudo dos principais fatores de risco para acidente vascular encefálico. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2009;7(3):171-3.
- 11 Copstein L, Fernandes JG, Bastos GA. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(5):294-300. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130024>.
- 12 Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in Brazil. Lotufo PA. *Sao Paulo Med J*. 2015 Nov-Dec;133(6):457-9.
- 13 Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in Brazil: one example of delayed epidemiological cardiovascular transition. *Int J Stroke*. 2009;4(1):40-1. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00240.x

14 Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA. Income inequalities and stroke mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996-2011. *Sao Paulo Med J*. 2015 Nov-Dec;133(6):457-9. doi: 10.1590/1516-3180.2015.13360510.

15 Lotufo PA, De Lolio CA. Trends of mortality from cerebrovascular disease in the state of São Paulo: 1970 to 1989. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51(4):441-6. Doi: 10.1590/S0004-282X1993000400003.

16 Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int J Stroke* 2013; 8(3): 155-63.

17 Passos VM, Ishitani LH, Franco GC, Lana GC, Abreu DM, Marinho MF, et al. Consistent declining trends in stroke mortality in Brazil: mission accomplished? *Arq Neuropsiquiatr* 2016 May; 74(5): 376-81

18 Vincens N, Stafström M. Income Inequality, Economic Growth and Stroke Mortality in Brazil: Longitudinal and Regional Analysis 2002-2009. *PLoS One* 2015 Sep 9; 10(9): e0137332. 16. PMID: 26352415

19 Goulart AC. EMMA Study: a Brazilian community-based cohort study of stroke mortality and morbidity. *Sao Paulo Med J* 2016 Nov-Dec; 134(6): 543-54. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.024227092016

20 Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.

21 Lotufo PA, Benseñor IJ. Raça e mortalidade cerebrovascular no Brasil [Race and stroke mortality in Brazil]. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(6):1201-4. DOI:10.1590/S0034-8910.2013047004890

- 22 Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2820-3.
- 23 Judd SE, Kleindorfer DO, McClure LA, Rhodes JD, Howard G, Cushman M, et al. Self-report of stroke, transient ischemic attack, or stroke symptoms and risk of future stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke.* 2013;44(1):55-60. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.675033
- 24 Wolf, P.A.; D'agostino, R.B.; Belanger, A.J; Kannel, W.B. "Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study". *Stroke*, 1991; 22: 312-318
- 25 Radovanovic CAT, et al. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* Artigo Original jul.-ago. 2014;22(4):547-53 DOI: 10.1590/0104-1169.3345.2450
- 26 Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSCA, Oliveira TP, Cristo EB, Silva MMAD. Evolution of tobacco use indicators according to telephone surveys, 2006-2014. *Cad Saude Publica.* 2017 Sep 21;33Suppl 3(Suppl 3):e00134915.
- 27 Malta DC, Santos NB, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. *Sao Paulo Med J.* 2016; 134:163-70.
- 28 Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, Aquino EM, Schmidt MI, Griep RH, Molina Model C, Barreto SM, Passos VM, Benseñor IJ, Matos SM, Mill JG. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015 Jun 23;10(6):e0127382.

- 29 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlankowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- 30 Malta DC, Bernal RTI, Andrade SSCA, Silva MMAD, Velasquez-Melendez G. Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. *Rev Saude Publica*. 2017; 51(supl 1): 11s.
31. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HOC, Duncan BB, Schmidt MI. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde* 24 (2) Apr-Jun 2015. doi.org/10.5123/S1679-49742015000200013
32. Malta DC, Bernal ITR, Iser BPM, Szwarcwald CL, Duncan BB, Schmidt MI. Fatores associados ao diabetes autorreferido segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. Saúde Pública, São Paulo* , v. 51, supl. 1, 12s, 2017. Doi 10.1590/s1518-8787.201705100001
33. Schmidt MI, Hoffmann FJ, Diniz SFM, Lotufo PA, Griep RH, Benseñor IM, Mill JG, Barreto M, Aquino EML, Duncan BB. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia -The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 6, n. 1, p. 1, 2014. doi.org/10.1186/1758-5996-6-123

34. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 568-76.
- 35 Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. <http://stroke.ahajournals.org>, 2014; DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
36. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. Baradaran HR, editor. *PLoS ONE*. 2012;7.
37. Carrington MJ, Jennings GL, Stewart S. Pressure points in primary care: blood pressure and management of hypertension in 532 050 patients from 2005 to 2010. *J Hypertens*. 2013;31: 1265–1271.
38. Fasce E, Campos I, Ibáñez P, Flores M, Zárate H, Román O, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. *J Hypertens*. 2007;25: 1807–1811.
39. Guo F, He D, Zhang W, Walton RG. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. *J Am CollCardiol*. 2012; 60. doi: 10.1016/j. jacc.2012.04.026
40. VIANNA, Carolina Avila; GONZALEZ, David Alejandro; MATIJASEVICH, Alicia. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 28, n. 6, p. 1122-

1132, June 2012 . Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102

311X2012000600011&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Dec. 2018. doi:
10.1590/S0102-311X2012000600011.

41 Heart and Stroke Foundation. Together against a rising tide: advancing stroke systems of care. Stroke Month Report. Ottawa, ON, Heart and Stroke Foundation, 2014. Available at:<http://www.heartandstroke.com/site/apps/nlnet/content2.aspx?c=ikIQLcMWJtE&b=7498307&ct=13940921> (accessed 25 October 2018).

42. Krueger H, Lindsay P, Cote R et al. Cost avoidance associated with optimal stroke care. *Stroke* 2012; 43:2198–206.

43 Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:280–5.

44 Perry JJ, Sharma M, Sivilotti ML et al. A prospective cohort study of patients with transient ischemic attack to identify high-risk clinical characteristics. *Stroke* 2014; 45:92–100.

45 Thacker EL, Wiggins KL, Rice KM et al. Short-term and long-term risk of incident ischemic stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2010; 41:239–43.

46 Shelagh B. Coutts, Theodore H. Wein, M. Patrice Lindsay, Brian Buck, Robert Cote, Paul Ellis, Norine Foley, Michael D. Hill, Sharon Jaspers, Albert Y. Jin, Brenda Kwiatkowski, Carolyn MacPhail, Dana McNamara-Morse, Michael S. McMurtry, Tania Mysak, Andrew Pipe, Karen Silver, Eric E. Smith, Gord Gubitz, and on behalf of the Heart, and Stroke Foundation Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *World Stroke Organization*. Vol 10, April 2015, 282–291.

47 Effects Morbidity of Treatment on in Hypertension: II. Results in Patients With Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143–1152. doi:10.1001/jama.1970.03170330025003

48 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80

49. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003;361:1060]. *Lancet*. 2002;360:1903–1913. PMID: 12493255

50. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776–785. PMID: 15053002

51. PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710–717. PMID: 8575241

52 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published corrections appear in Lancet. 2002;359:2120 and Lancet. 2001;358:1556]. Lancet. 2001;358:1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5

53 PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. J Hypertens. 1999;17:1647–1655. PMID:10608480

54. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens. 2006;24:1201–1208. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86

55. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, Wang J. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. Hypertens Res. 2009;32:1032–1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139

56 Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003;34:2741–2748. DOI: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15

57. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; the MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke. 2005;36:1218–1226.

58. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741–2748. DOI: 10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9
59. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study [published correction appears in *BMJ*. 2006;333:468]. *BMJ*. 2006;333:22. DOI:10.1136/bmj.38855.610324.80
60. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453–463. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
- 61 Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG, Gilbert S, Rudolph AE, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM; on behalf of the SPARCL Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405–1409. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
- 62 Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70:2364–2370. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
- 63 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on

Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2011;42:e26]. *Stroke*. 2011;42:517–584. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238

64 Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165:227–233. DOI: 10.1001/archinte.165.2.227

65 You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin J, Lip GYH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e531S–e575S. DOI: 10.1378/chest.11-2304

66 ACTIVE Investigators: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–2078. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301

67. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med*. 2011;155:579–586. DOI: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00004

68 Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433–1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271

69 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255–1262.

70 Dahmoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66:641–646. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201253.93811.f6

71 Cabral NL, Franco S, Longo A, et al. The Brazilian Family Health Program and secondary stroke and myocardial infarction prevention: a 6-year cohort study. *Am J Public Health*. 2012;102(12):e90–e95. doi:10.2105/AJPH.2012.301024

72. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med*. 2005;2(12):e353. doi:10.1371/journal.pmed.0020353

73 Fortuna RJ, Nagel AK, Rocco TA, Legette-Sobers S, Quigley DD; Patient Experience With Care and Its Association With Adherence to Hypertension Medications, *American Journal of Hypertension*, 2018 Feb 9;31(3):340-345. doi: 10.1093/ajh/hpx200.

74 2. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, s.1, n.215-E, p.18, 10 de novembro de 1998.

- 75 BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 338, de 6 de maio de 2004b. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.
76. Ministério da saúde; Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename. <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/rename>. Acesso em 10, Set 2018.
77. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME - 2000/ Gerência de Assistência Farmacêutica. Brasília : Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, 2000.
78. Ministério da Saúde: Farmácia Popular. <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular/sobre-o-programa>. Acesso em 10, Set 2018.
79. BRASIL. Lei n. 10.858, de 13 de abril de 2004. Autoriza a Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz a disponibilizar medicamentos, mediante ressarcimento, e dá outras providências.
80. BRASIL. Portaria n. 947, de 6 de abril de 2010. Amplia a cobertura do Programa Farmácia Popular do Brasil – Aqui Tem Farmácia Popular.
81. BRASIL. Portaria n. 184, de 3 de fev de 2011. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil.
82. Lista de medicamentos disponibilizados pelo “Aqui tem farmácia popular”. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/16/Lista-medicamentos-geral.pdf>. Acesso em 10, Set 2018.
- 83 Aquino EML, Barreto SM, Benseñor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA, Passos VMA, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* 2012;175(4):315–324.

84. BRASIL. Informe técnico institucional. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, Brasília, 2009.
85. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EML, Passos VMA, Matos SMA, Molina MCB, Carvalho MS, Benseñor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):68-75.
- 86 Aquino, Estela M L, Araujo, Maria Jenny, Almeida, Maria da Conceição C, Conceição, Patrícia, Andrade, Célia Regina de, Cade, Nágela Valadão, Carvalho, Marília Sá, Figueiredo, Roberta Carvalho de, Fonseca, Maria de Jesus M da, Giatti, Luana, Menezes, Greice Maria de Souza, Nunes, Maria Angélica, Souza, Angelita Gomes de, Vasconcellos-Silva, Paulo R, & Vigo, Alvaro. (2013). Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. *Revista de Saúde Pública*, 47(Supl. 2), 10-18. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003953>
87. Chor, Dóra, Alves, Márcia Guimarães de Mello, Giatti, Luana, Cade, Nágela Valadão, Nunes, Maria Angélica, Molina, Maria del Carmen Bisi, Benseñor, Isabela M, Aquino, Estela M L, Passos, Valéria, Santos, Simone M, Fonseca, Maria de Jesus Mendes da, & Oliveira, Letícia Cardoso de. (2013). Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. *Revista de Saúde Pública*, 47(Supl. 2), 27-36. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003835>
88. Mill, Jose Geraldo, Pinto, Karina, Griep, Rosane Härter, Goulart, Alessandra, Foppa, Murilo, Lotufo, Paulo A, Maestri, Marcelo K, Ribeiro, Antonio Luiz, Andreão, Rodrigo Varejão, Dantas, Eduardo Miranda, Oliveira, Ilka, Fuchs, Sandra C, Cunha, Roberto de Sá, & Bensenor, Isabela M. (2013). Aferições e exames clínicos realizados nos

participantes do ELSA-Brasil. Revista de Saúde Pública, 47(Supl. 2), 54-62. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>

89. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1988.

90. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. Rev Saúde Pública. 2013;47(suppl 2):37-47.

91. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381-95.

92 Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil [Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil]. Rev. bras. ativ. fís. saúde. 2001;6(2):5-18.

93 Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: Physical Activity and Adults: World Health Organization. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/.

94 Molina MC, Faria CP, Oliveira LC, Drehmer M, Velasquez-Melendez JG, Gomes AL, Melere C, Diniz MF, Sichieri R, Benseñor IJ. Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health: Development of a food frequency questionnaire. Rev Nutr. 2013; 26(2): 167-176.

95 Molina MC, Benseñor IM, Cardoso Lde O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TS, Faria CP, Melere C, Manato L, Gomes AL, Fonseca Mde J, Sichieri R.

Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013; 29 (2): 379-389.

96. Previdelli AN, Andrade SC, Pires MM, Ferreira SR, Fisberg RM, Marchioni DM. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. *Rev Saude Publica*. 2011; 45(4): 794-798.

97 Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med*. 1992;22(2):465-86.

98 ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva. World Health Organisation. 1992.

99 Pereira AC, Bensenor IM, Fedeli LM, Castilhos C, Vidigal PG, Maniero V, Leite CM, Pimentel RA, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA. Delineamento e implementação do biobanco do ELSA-Brasil: estudo prospectivo na população brasileira. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun 1;47(suppl. 2):72-8.

100 Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, Mill JG, Lotufo PA, Pereira AC, Bensenor IM. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47 Suppl 2:63-71.

101. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, Foppa M, Bezerra DC, Freire CM, Roelke LH, Carrilho S, Benseñor IM, Lotufo PA. Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):227-35.

- 102 Yamauti SM, Barberato-Filho S, Lopes LC. The list of drugs in the Popular Pharmacy Program and the Brazilian National Pharmaceutical Care Policy. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(8):1648-1662.
- 103 Santos-Pinto CDB, Miranda ES, Emmerick ICM, Costa NR, Osorio-de-Castro CGS. Medicine prices and availability in the Brazilian Popular Pharmacy Program. *Rev Saúde Pública* 2010; 44:611-619.
- 104 Guerra Jr AA, Acúrcio FA, Gomes CAP, Miralles M, Girardi SN, Werneck GAF, et al. Availability of essential drugs in two regions of Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15(3):168–175.
- 105 Dal Pizzol TS, Trevisol DJ, Heineck I, Flores LM, Camargo AL, Koenig A, et al. Adherence to essential medicines in cities from three Brazilian states. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(4):827-836.
- 106 Paniz VMV, Fassa AG, Facchini LA, Bertoldi AD, Piccini RX, Tomasi E, et al. Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2008; 24:267-80
- 107 Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative metanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86. PMID: 11786451

108 Stoverinck MJ, Lagro-Janssen AL, Weel CV. Sex differences in health problems, diagnostic testing, and referral in primary care. *J Fam Pract* 1996; 43: 567-576. 27. Koutis AD, Isacsson A, Lindholm LH, Lionis CD, Svenninger K, Fioretos M. Use of primary health care in Spili, Crete, and in Dalby, Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9: 297-302. 28.

109 Aquino EM, Menezes GM, Amoedo MB. [Gender and health in Brazil: considerations based on the National Household Sampling Survey]. *Rev Saúde Pública* 1992; 26: 195-202.

110 Gamboa CM, Colantonio LD, Brown TM, Carson AP, Safford MM. Race-Sex Differences in Statin Use and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Control Among People with Diabetes Mellitus in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 10;6(5). pii: e004264. doi: 10.1161/JAHA.116.004264.

111. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation.* 2005;111:499–510.

112. Dave GJ, Bibeau DL, Schulz MR, Aronson RE, Ivanov LL, Black A, Spain L. Predictors of congruency between self-reported hypertension status and measured blood pressure in the stroke belt. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Sep-Oct;7(5):370-8. doi: 10.1016/j.jash.2013.04.007

113. Dey AK, Alyass A, Muir RT, Black SE, Swart RH, Murray BJ, Boulos MI. Validity of Self-Report of Cardiovascular Risk Factors in a Population at High Risk for Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Dec;24(12):2860-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.022. Epub 2015 Sep 26.