UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da
angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas
farmácias das unidades públicas de saúde do
Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP**

Carolina Maria Xaubet Olivera

Ribeirão Preto
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da
angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas
farmácias das unidades públicas de saúde do
Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação
em Ciências Farmacêuticas para a obtenção do Título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Carolina Maria Xaubet Olivera

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Ribeirão Preto
2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CIDADADA A FONTE.

Xaubet Olivera, Carolina Maria

Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP.

134 p. : il ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Inibidores da enzima conversora da angiotensina.
2. Sistema Único de Saúde. 3. Ribeirão Preto.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: **OLIVERA, Carolina Maria Xaubet**

Título do Trabalho: **Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

“Sê tu uma bênção.” (Gn. 12:2)

Dedico esta dissertação de mestrado à população alvo da minha pesquisa, os usuários do Sistema Único de Saúde, visando contribuir para o uso racional de medicamentos.

AGRADECIMENTO

*“Não temas, porque eu sou contigo; não te assombres,
porque eu sou o teu Deus; eu te fortaleço, e te ajudo,
e te sustento com a minha destra fiel.” (Is. 41:10)*

À Deus pela vida, saúde e energia concedida para realizar o curso de mestrado.

Ao apoio emocional e econômico recebido pela minha mãe Francis Maria Olivera Culñev de Xaubet e minha irmã Francine Xaubet Olivera que permitiram que meu sonho da Pós-Graduação em uma instituição de ensino de alto conceito se tornasse em uma realidade.

Aos docentes da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo por contribuírem na minha formação em nível de mestrado e aos funcionários pelos serviços prestados.

À agência pesquisadora financiadora Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa fornecida.

Ao orientador da minha pesquisa, Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, por compartilhar comigo seus conhecimentos e experiência, me incentivando e direcionando.

A Prof^a. Dr^a. Aldaísa Cassanho Forster pelas sugestões fornecidas para o aprimoramento deste estudo.

Ao Osmar de Oliveira Cardoso pela motivação recebida nos momentos mais difíceis.

A Ana Luisa Trevisam, Camilo Molino Guidoni e Liliana Batista Vieira pelas contribuições fornecidas para este estudo e aos demais colegas pelo companheirismo.

A amiga Aparecida Zuleica Fantacini por estar presente nos bons e maus momentos.

“Buscai pois, em primeiro lugar, o Seu reino e a Sua justiça e todas estas coisas vos serão acrescentadas.” (Mt. 6:33)

RESUMO

XAUBET OLIVERA, C. M. Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP. 134f. Dissertação (mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são uma classe de medicamentos freqüentemente prescrita pelos médicos e importante para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Os dois primeiros protótipos desta classe, o captopril e o maleato de enalapril, constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) devido à importância terapêutica, eficácia clínica e segurança comprovada, além de seu custo-efetividade. Para cumprir o objetivo de estudar a utilização desta classe terapêutica foi realizado um levantamento no banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto (SMS-RP) do estado de São Paulo (SP) para identificar os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) que receberam a dispensação de captopril e maleato de enalapril pelas farmácias das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e Distritais de Saúde (UBDS) no período compreendido entre 01/03/2006 e 28/02/2007. Identificou-se que 9.560 pacientes utilizaram os inibidores da ECA, sendo que destes, 46,57% utilizaram captopril, 45,74% enalapril e 7,69% os dois fármacos simultaneamente ou não. A idade média dos usuários foi de 61 anos e houve um aumento progressivo da utilização desses agentes com o incremento da faixa etária e houve predominância para o gênero feminino. A aderência ao tratamento dos usuários das unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto foi estimada em 80,6%. Enquanto que a dispensação única dos inibidores da ECA foi encontrada para 8,6% dos indivíduos, com idade média de 53,5 anos e as doses médias prescritas de captopril e de enalapril foram de 63,8 mg e 19,8 mg/dia respectivamente. Por outro lado, as doses médias prescritas e mantidas de captopril foram de 69,9 mg/dia e de enalapril foram de 21,35 mg/dia. Aproximadamente 0,3% dos pacientes utilizaram captopril em doses médias prescritas e mantidas iguais ou superiores a 150 mg e 0,65% dos pacientes receberam doses de enalapril acima de 40 mg, porém não foram encontradas doses subterapêuticas prescritas para esses medicamentos. Além disso, 20,21% dos pacientes analisados neste estudo tiveram seus esquemas terapêuticos alterados, sendo que a maioria teve apenas uma alteração. Um total de 92,69% dos usuários utilizou mais de um medicamento além dos inibidores da ECA e o incremento desse valor foi diretamente proporcional a faixa etária. O número de pacientes com risco de apresentar interação medicamentosa foi de 3.97 (41,57%), sendo que a maioria dos pacientes utilizou apenas um medicamento com essa possibilidade.

Palavras chaves: Farmacoepidemiologia, inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril, enalapril, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

XAUBET OLIVERA, C. M. Study of utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors, captopril and enalapril dispensed by the Brazilian public health system in the West Sanitary District of Ribeirão Preto-SP. 2009. 134p. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

The angiotensin-converting enzyme inhibitors is a class of drugs often prescribed by pharmacist and important for the treatment of systemic arterial hypertension (SAH) and the Congestive Heart Failure (CHF). The first two prototypes of this class, enalapril maleate and captopril, are in the National Essential Drugs (RENAME) because of their therapeutic importance, clinical efficacy and safety established, and its cost-effectiveness. The aim of this study was reached through a survey database of the Municipal Health Secretary of Ribeirão Preto (SMS-RP) of São Paulo (SP) state to identify the users of the Unified Health System (SUS) that received dispensation of captopril and enalapril maleate by the basic health units (UBS) and districts health units (UBDS) for the period between 01/03/2006 and 28/02/2007. It was identified that 9,560 patients used ACE inhibitors, of which, 46.57% used captopril, 45.74% enalapril and 7.69% these two drugs simultaneously or not. The average age of users was 61 years and there was a progressive increase in the use of these agents with increasing age. The treatment adherence was estimated at 80.6% in users of health care units in the Western District of Ribeirão Preto. A single dispensing of ACE inhibitors was found for 8.6% of individuals with a mean age of 53.5 years and mean dose of 63.8 mg and the average prescribed doses of captopril were 69.9 and 19.8 mg/day respectively. Furthermore, the mean doses prescribed and maintained for captopril was 69.9 mg/day and enalapril were 21.35 mg/day. Around 0.3% of patients used average prescribed and maintained captopril doses equal or greater than 150 mg and 0.65% of patients received enalapril doses above 40 mg, but there were no prescribed subtherapeutic doses of these drugs. Moreover, 20.21% of patients analyzed in this study had their treatment regimens modified, and the majority had only one change. A total of 92.69% of users used more than one drug than the ACE inhibitors and the increase of this value was directly proportional to age. The number of patients with potential risk of a potential drug interaction was 3,97 (41.57%), and the most patients used only one drug with possibility.

Key-words: Pharmacoepidemiology, angiotensin-converting enzyme inhibitors, captopril, enalapril, Unified Health System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma para o Ciclo da Assistência Farmacêutica	5
Figura 2.	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e os efeitos sistêmicos da angiotensina II	8
Figura 3.	Ilustração da estrutura química do captopril.....	10
Figura 4.	Estrutura química do enalapril e de sua substituição metabólica do C ₂ H ₅ por H formando um ácido dicarboxílico ativo, enaprilato ...	11
Figura 5.	Representação dos Sistemas Renina-Angiotensina e Calicreína-Cinina. A enzima conversora da angiotensina regula o balanço da angiotensina II e da bradicinina.....	12
Figura 6.	Recomendações para a combinação de medicamentos anti-hipertensivos/regra ABCD.....	18
Figura 7.	As cinco dimensões da aderência ao tratamento farmacológico	25
Figura 8.	Planilha do Excel com os dados coletados não operacionalizados da primeira consulta ao Hygia	37
Figura 9.	Dados referentes ao paciente cadastrado com número Hygia 6262 que retirou a medicação em mais de uma ocasião durante o período de estudo	39
Figura 10.	Planilha do Excel com os dados coletados operacionalizados da primeira consulta ao Hygia.....	40
Figura 11.	Planilha do Excel (porção mais à esquerda) com os dados coletados e operacionalizados da segunda consulta ao Hygia	42
Figura 12.	Planilha do Excel (porção mais à direita) com os dados coletados e operacionalizados da segunda consulta ao Hygia	43
Figura 13.	Fluxograma sintetizando o presente estudo.....	46
Figura 14.	Fluxograma ilustrando a síntese do protocolo experimental	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 9.560).....	53
Gráfico 2.	Frequência média de dispensação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a distribuição dos indivíduos (n = 9.56)	56
Gráfico 3.	Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo C (n = 3.457)	58
Gráfico 4.	Doses médias prescritas e mantidas de captopril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE (n = 611).....	59
Gráfico 5.	Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo E (n = 3.646)	60
Gráfico 6.	Doses médias prescritas e mantidas de enalapril para os usuários pertencentes ao grupo CE (n = 635)	61
Gráfico 7.	Distribuição do número mínimo de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina por grupos de faixa etária (n = 9.560)	65
Gráfico 8.	Tendência da prescrição anti-hipertensiva (1990-2004)	74

LISTA DE TABELAS

Tabela I -	Farmacocinética dos inibidores da enzima conversora da angiotensina	9
Tabela II -	Recomendações gerais para a escolha de um fármaco anti-hipertensivo	16
Tabela III -	Agentes anti-hipertensivos padronizados pela Secretaria de Saúde de Ribeirão Preto-SP em 2006/2007	17
Tabela IV -	Principais sugestões para melhorar adesão ao tratamento medicamentoso	27
Tabela V -	Distribuição do número de pacientes de acordo com a utilização de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular no período de um ano (n = 14.116)	51
Tabela VI -	Distribuição do número de pacientes que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, no Distrito Sanitário Oeste do Ribeirão Preto-SP no período de estudo (n = 9.560)	51
Tabela VII -	Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 9.560)	52
Tabela VIII -	Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de captopril de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 4.452)	53
Tabela IX -	Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de enalapril de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 4.373)	54
Tabela X -	Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de captopril e/ou enalapril de acordo com faixa etária e o gênero (n = 735)	54

Tabela XI -	Frequência média de dispensação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a distribuição dos indivíduos por gênero (n = 9.560).....	55
Tabela XII -	Frequência média de dispensação de captopril, enalapril, captopril e/ou enalapril (n: 9.560)	56
Tabela XIII-	Distribuição do número de indivíduos de acordo com os grupos formados a partir dos medicamentos utilizados (n = 9.560)	56
Tabela XIV -	Doses médias dos inibidores da enzima conversora da angiotensina dispensadas em uma única vez de acordo com o gênero e a faixa etária média (n = 823)	57
Tabela XV -	Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo C (n = 3.457).....	58
Tabela XVI -	Doses médias prescritas e mantidas de captopril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE durante o estudo (n = 611)	59
Tabela XVII -	Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo E (n = 3.646).....	60
Tabela XVIII -	Doses médias prescritas e mantidas de enalapril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE (n = 635)	61
Tabela XIX -	Esquema terapêutico de captopril prescrito para os pacientes do grupo C (n = 4.452)	62
Tabela XX -	Esquema terapêutico de captopril prescrito aos pacientes pertencentes ao grupo CE (n = 735)	62
Tabela XXI -	Esquema terapêutico de enalapril prescrito para os pacientes pertencentes ao grupo E (n = 4.373).....	63
Tabela XXII -	Esquema terapêutico de enalapril prescrito aos pacientes pertencentes ao grupo CE (n = 735)	63
Tabela XXIII -	Distribuição do número de pacientes em relação ao número mínimo de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no período de estudo (n = 9.560 indivíduos)	64

Tabela XXIV -	Distribuição do número médio de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina por faixa etária (n = 9.560)	65
Tabela XXV -	Distribuição de pacientes pertencentes aos grupos C, E e CE de acordo com o número de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina ...	66
Tabela XXVI -	Distribuição do número de pacientes que utilizaram um ou mais medicamentos com risco de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina	67
Tabela XXVII -	Distribuição do número de pacientes que utilizaram digoxina com risco potencial de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina	67
Tabela XXVIII -	Número de pacientes com possível tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica e/ou Diabetes Mellitus atendidos pelas unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP (n = 2.907)	68
Tabela XXIX -	Distribuição de pacientes pertencentes aos grupos C, E e CE para o tratamento de patologias como Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus	69
Tabela XXX -	Doses recomendadas de captopril e de enalapril para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica	81
Tabela XXXI -	Doses recomendadas de captopril e de enalapril para o tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
ARA-II	ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II
ATC	CLASSIFICAÇÃO TERAPÊUTICA ANATÔMICA
CP	COMPRIMIDOS
DDD	DOSE DIÁRIA DEFINIDA
DM	DIABETES MELLITUS
ECA	ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA
EUM	ESTUDOS DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HOPE	HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION
IAM	INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO
ICC	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
PA	PRESSÃO ARTERIAL
RENAME	RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS
SMS-RP	SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO
SP	ESTADO DE SÃO PAULO
SRAA	SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
SUS	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
UBDS	UNIDADES BÁSICAS DISTRITAIS DE SAÚDE
UBDS-CSE	UNIDADE BÁSICA DISTRITAL CENTRO DE SAÚDE ESCOLA
UBS	UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE
UBS-CAS	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-MARIA CASAGRANDE LOPES
UBS-DUT	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-PRESIDENTE DUTRA
UBS -IPI	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE IPIRANGA
UBS-MIE	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-DOM MIELLE
UBS-SAM	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-JOSÉ SAMPAIO
UBS-VAL	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-VILA ALBERTINA
UBS-VRE	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE-VILA RECREIO
USP	UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SUMÁRIO

RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Farmacoepidemiologia.....	3
1.1.1 Estudos da Utilização dos Medicamentos.....	5
1.1.1.1 Classificação Anatômica Terapêutica.....	6
1.1.1.2 Dose Diária Definida.....	6
1.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	6
1.2.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	6
1.2.2 Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	8
1.2.2.1 Captopril.....	9
1.2.2.2 Maleato de enalapril.....	10
1.2.3 Mecanismos de ação.....	11
1.2.4 Indicações terapêuticas e contra-indicações.....	12
1.2.5 Reações adversas.....	13
1.2.6 Interações medicamentosas.....	13
1.3 Inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento das patologias.....	14
1.3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	14
1.3.1.1 Tratamento medicamentoso da Hipertensão Arterial Sistêmica.....	15
1.3.1.1.1 Monoterapia e politerapia.....	17
1.3.1.1.2 Doses preconizadas dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	20

1.3.2 Diabetes Mellitus associados à Hipertensão Arterial Sistêmica	20
1.3.3 Cardiopatia Isquêmica associada ou não à Hipertensão Arterial Sistêmica.....	22
1.3.4 Crise Renal Esclerodérmica.....	23
1.3.5 Insuficiência Cardíaca	23
1.4 Adesão ao tratamento.....	25
1.5 Construção do Sistema Único de Saúde	27
1.5.1 O Sistema Único de Saúde	27
1.5.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina na Atenção Primária ...	30
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo geral.....	32
2.2 Objetivos específicos	32
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
3.1 Local de estudo	34
3.2 População de estudo	35
3.3 Protocolo experimental	35
3.4 Estratificação dos pacientes presentes no banco de dados	44
3.5 Interpretação e análise dos resultados	48
4 RESULTADOS.....	50
5 DISCUSSÃO	71
6 CONCLUSÃO	89
7 REFERÊNCIAS.....	93
ANEXOS	116

1 INTRODUÇÃO

“Circunstâncias adversas devem criar a firme determinação de vencê-las.” (Ellen G. White)

Os inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) são indicados para o tratamento de indivíduos portadores de patologias nas quais o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) atua de modo significativo como na HAS, Disfunção Ventricular Esquerda, Crise Renal da Esclerodermia, Cardiopatias Isquêmicas, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Insuficiência Renal Crônica e também em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares (SBC, 2005; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006; BRASIL, 2007b; SBH, 2007c).

Devido à importância terapêutica, eficácia e segurança comprovada, o captopril e o enalapril estão inseridos na RENAME, a qual possui como finalidade “a seleção de medicamentos para tratar as patologias mais frequentes que atingem a população e deve orientar toda a aquisição e prescrição de medicamentos essenciais no SUS” (MARIN et al., 2003). Essa lista de medicamentos consiste num elemento técnico-científico que orienta a oferta, a prescrição e a dispensação de medicamentos nos serviços públicos de saúde, garantido o acesso da população a esses medicamentos (BRASIL, 2007b).

O conceito medicamento essencial tem sido amplamente difundindo e possui a finalidade de identificar as necessidades nos diversos níveis dos sistemas de atenção à saúde e proporcionar a racionalidade na aquisição destes pelo SUS (BRASIL, 2007b). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define medicamentos essenciais como aqueles que “satisfazem às necessidades de saúde prioritárias da população, os quais devem estar acessíveis em todos os momentos, na dose apropriada, a todos os segmentos da sociedade” (OMS, 2002).

Para que o processo de seleção de medicamentos possa ser efetivado completamente, deve-se elaborar o formulário terapêutico, contemplando as informações técnico-científicas mais importantes e atualizadas sobre cada um dos fármacos selecionados. Os principais critérios de inclusão dos fármacos na RENAME são a eficácia, segurança e disponibilidade dos produtos no mercado nacional e atender aos quadros epidemiológicos do Brasil e às prioridades em saúde pública (MARIN et al., 2003; BRASIL, 2007b).

Outras atividades de apoio ao processo de seleção de medicamentos são também recomendáveis, como estudos da utilização de medicamentos (EUM), registro das reações adversas, farmacoeconomia, informação e educação para o uso racional de medicamentos, entre outras (MARIN et al., 2003).

No Canadá, um estudo sobre custo-efetividade dos inibidores da ECA demonstrou que o ramipril beneficia pacientes com alto risco para patologias cardiovasculares, sendo que os resultados obtidos nessa pesquisa resultaram no aumento do número de prescrições e conseqüentemente nas despesas da aquisição dos mesmos, evidenciando um crescimento na utilização do ramipril após a publicação do experimento Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), enquanto as taxas de crescimento da utilização dos outros inibidores da ECA permaneceram constantes (HEMELS et al., 2003).

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial preconizam os inibidores da ECA como fármacos de primeira escolha em casos de HAS associada às patologias como Diabetes Mellitus (DM) e ICC (SBD, 2007; SBH, 2007c). Estudos clínicos têm comprovado também que essa classe de medicamentos reduz significativamente o início e a mortalidade do IAM (YUSUF et al., 2000; BPLTC, 2007) .

Os inibidores da ECA constituem o grupo de fármacos com maior importância comprovada em favorecer a evolução de pacientes com ICC, desde a fase assintomática até a fase IV, tanto em relação à morbidade quanto à mortalidade (GARG, YUSUF, 1995; SBC, 2002).

Em vista da freqüente utilização dos inibidores da ECA pela população, torna-se assim necessário realizar estudos farmacoepidemiológicos para monitorizar a utilização desses medicamentos na fase IV de testes clínicos (post-marketing) com a finalidade de avaliar as prescrições, esquemas terapêuticos utilizados, tendência de consumo, adesão ao tratamento farmacológico, possíveis interações medicamentosas e inclusão para novas aplicações.

1.1 Farmacoepidemiologia

A farmacoepidemiologia pode ser definida como sendo a aplicação de princípios e métodos epidemiológicos para estudar a utilização e os efeitos dos fármacos nas populações humanas com o propósito de promover o uso racional e a análise custo-efetiva dos mesmos (TOGNONI, LAPORTE, 1989; WERTHEIMEIER, ANDREWS, 1995) e compreende três vertentes: os estudos da utilização dos medicamentos, a farmacovigilância e a farmacoeconomia (WERTHEIMER, ANDREWS, 1995; MARIN et al., 2003).

Os estudos epidemiológicos podem ser observacionais ou experimentais (MBE, 2008), visto que os observacionais são aqueles nos quais não se controla a

atribuição de um paciente a um determinado tratamento ou intervenção, porém, esta se efetua de acordo com a prática clínica habitual, sendo um mero observador do fato ocorrido (MBE, 2008; SEH, 2008). Enquanto que nos estudos experimentais o investigador controla a atribuição da exposição ou do tratamento (GAY, 1999).

Os observacionais se subdividem em: descritivos e analíticos. Nos descritivos não são realizadas comparações, enquanto que os analíticos se caracterizam pela execução de comparações entre grupos (MBE, 2008). Os estudos descritivos analisam as diferenças de ocorrências de patologias entre as populações correlacionando-as com a idade, gênero, raça e diferenças nas condições temporais ou ambientais (EHIB, 2001).

Os estudos descritivos podem ser do tipo transversal (cross-sectional study) ou longitudinal. No transversal a avaliação é feita em um único momento (foto), ao contrário do longitudinal, no qual a avaliação é realizada pelo menos em dois momentos diferentes (filme). No estudo transversal, tanto a patologia como a exposição são medidas simultaneamente em uma determinada população (MBE, 2008).

Os estudos epidemiológicos também podem ser classificados em retrospectivos ou prospectivos. Nos estudos prospectivos avaliam-se os registros no tempo presente e se faz o acompanhamento destes no futuro, enquanto que os retrospectivos analisam os registros no tempo passado acompanhando-os até o momento atual (MACIEL, 2008).

A epidemiologia se torna uma ferramenta imprescindível em todas as fases do ciclo da Assistência Farmacêutica (AF), principalmente na seleção, programação e na avaliação da utilização dos medicamentos.

A Política Nacional de Medicamentos define a AF como “o conjunto de ações desenvolvidas pelo farmacêutico e outros profissionais de saúde, voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, visando ao acesso e ao seu uso racional de medicamentos. Envolve desde a fase de pesquisa até a avaliação de sua utilização, na perspectiva da melhoria da qualidade de vida da população” (BRASIL, 2001). O ciclo da AF, como demonstrado na figura 1, envolve as seguintes etapas: seleção, programação, aquisição, armazenamento e dispensação (MARIN et al., 2003). Nesta última fase do ciclo estão inseridos os estudos da utilização dos medicamentos, cujos resultados irão retroalimentar a fase inicial do ciclo, ou seja, a seleção e a programação.

Figura 1. Fluxograma para o Ciclo da Assistência Farmacêutica

Fonte: Figura modificada da referência de Marin et al. (2003)

1.1.1 Estudos da Utilização dos Medicamentos

Os EUM consistem hoje numa importante estratégia de racionalização do uso de fármacos (WERTHEIMEIER, ANDREWS, 1995), sendo considerado racional quando o paciente recebe o medicamento apropriado à sua necessidade clínica, na dose e posologia corretas com base em seus requisitos pessoais, por um período de adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (MSH, 1997; OMS, 2002).

Dessa forma, o uso racional de medicamentos inclui:

- indicação apropriada;
- escolha terapêutica adequada;
- medicamento apropriado, considerando eficácia, segurança, conveniência para o paciente e custo;
- dose, administração e duração apropriadas do tratamento;
- paciente apropriado, isto é, inexistência de contra-indicação e mínima probabilidade de reações adversas;
- dispensação correta;
- adesão ao tratamento pelo paciente;
- seguimento dos efeitos desejados e de possíveis eventos adversos conseqüentes do tratamento (MARIN, et al., 2003).

Os EUM fornecem informações sobre os medicamentos, tendências comparadas da utilização de diversos produtos, qualidade dos medicamentos

utilizados, prevalência das prescrições médicas, entre outras (MARIN et al., 2003). A Organização da Saúde (OMS) recomenda como ferramentas úteis para a realização de estudos farmacoepidemiológicos, a Classificação Anatômica Terapêutica (ATC) e a Dose Diária Definida (DDD).

1.1.1.1 Classificação Anatômica Terapêutica

O sistema ATC foi desenvolvido devido à necessidade de se adotar uma classificação internacional uniforme para os medicamentos. Nesse sistema de classificação os medicamentos são dispostos em cinco níveis diferentes, constituindo diferentes grupos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas. Inicialmente, os medicamentos são divididos em 14 grupos anatômicos principais (nível um), os quais abrigam dois subgrupos terapêutico/farmacológicos (níveis dois e três), sendo o nível quatro um subgrupo terapêutico/farmacológico/químico e o nível cinco, a substância química propriamente dita (WHO, 2008).

1.1.1.2 Dose Diária Definida

A OMS define a DDD como sendo a dose média de manutenção para um medicamento usado para a sua indicação principal em adultos (WHO, 2008).

O cálculo da DDD baseia-se na dose média diária do medicamento prescrito para um indivíduo adulto (70 kg), considerando a indicação principal deste fármaco e as informações disponíveis das doses utilizadas em vários países. Vale enfatizar que esse parâmetro é uma medida técnica e não necessariamente expressa a dose recomendada ou a ser utilizada (MARIN, et al., 2003; WHO, 2008).

1.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

1.2.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A renina, proveniente do rim, atua sobre o angiotensinogênio circulante de origem hepática, produzindo angiotensina I no plasma. A ECA constitui uma carboxipeptidase capaz de fragmentar várias cadeias peptídicas, como a da angiotensina, das cininas e do neuropeptídeo Y (SBC, 2002).

A ECA plasmática e a endotelial pulmonar clivam o dipeptídeo C-terminal da angiotensina I produzindo assim um potente peptídeo vasopressor, a angiotensina II.

Essa enzima por ser semelhante à enzima cinase II também cliva a bradicinina (EHLERS, RIORDAN, 1989; ERDOS, 1990; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006). Nos últimos anos, com a descoberta do sistema de geração de angiotensina local (tissular) no coração, com a importante participação da quimase, surge um novo alvo terapêutico para o emprego dos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA-II) na ICC (SBC, 2002).

Uma vez formada, a angiotensina II é transportada até os órgãos-alvo pela corrente sangüínea, onde induz uma resposta fisiológica. Os efeitos da angiotensina são exercidos através de receptores acoplados à proteína G que são receptores de angiotensina do subtipo 1 e receptor de angiotensina do subtipo 2, porém, os efeitos biológicos conhecidos da angiotensina II são mediados, em sua parte, pelo receptor de angiotensina do subtipo 1. A função dos receptores de angiotensina do subtipo 2 não está bem definida, sabendo-se que esse receptor pode exercer efeitos antiproliferativos, vasodilatadores e anti-hipertensivos (CAREY et al., 2001; MOORE et al., 2001).

O aumento da secreção de renina intensifica a formação de angiotensina II, que por sua vez estimula os receptores de angiotensina do subtipo 1 nas células justaglomerulares, inibindo a liberação de renina, um efeito denominado de *retroalimentação negativa de alça curta* (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Enquanto que a inibição da liberação de renina devido a elevações da pressão arterial (PA) induzidas pela angiotensina II foi denominada de *retroalimentação negativa de alça longa*. As vias fisiológicas que regulam a liberação de renina podem ser influenciadas pela pressão arterial (PA), pela ingestão dietética de sal e por diversos agentes farmacológicos. A angiotensina II aumenta a PA através de vários efeitos, entre eles estimulação dos receptores de angiotensina do subtipo 1, os quais quando ativados promovem entre outras ações, vasoconstrição, inibição da liberação de renina e ativação simpática (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

De uma forma geral, a angiotensina II possui os seguintes efeitos como demonstrados na figura 2:

- a) aumento da atividade simpática, aumento da reabsorção de sódio e cloro, reduções da retenção de potássio e eliminação de água;
- b) elevação da secreção de aldosterona pelo córtex supra-renal, produzindo retenção de sódio e água e aumento da secreção de potássio;

- c) vasoconstrição arteriolar;
- d) ativação da liberação do hormônio antidiurético pela neuro-hipófise, reduzindo assim a eliminação de água (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Figura 2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e os efeitos sistêmicos da angiotensina II

Fonte: Red (2006)

1.2.2 Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os inibidores da ECA podem ser classificados em três grupos, com base na sua estrutura química contendo os seguintes grupos químicos:

- a) sulfidril, estruturalmente relacionados com o captopril (p. ex., fentiapril, pivalopril, zofenopril e alacepril);
- b) dicarboxila, estruturalmente relacionados com o enalapril (p. ex., lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, espirapril, perindopril e cizalapril);
- c) fosfinato, relacionados com o fosinopril (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Os inibidores da ECA para uso clínico diferem quanto à potência, farmacocinética (ilustradas na tabela I) e ao efeito da inibição da ECA ser do próprio fármaco ou do metabólito ativo. O captopril difere do enalapril principalmente por possuir uma meia-vida plasmática menor e a absorção reduzida na presença dos alimentos.

Tabela I - Farmacocinética dos inibidores da enzima conversora da angiotensina

Fármaco	t máx.(h) substância ativa	T 1/2 (h) plasmática substância ativa	Ef. alimentação na absorção/ Biodisponibilidade (%)	Ligação proteínas (%)	Rota de eliminação
Captopril	1/6-12	1,7	Reduzido/75-91	25-30	Renal
Enalapril	2-8	11	Nenhum/60	50	Renal
Benazepril	1-2	10-11	Nenhum/>37	>95	Renal/biliar
Fosinopril	3	12	Nenhum/36	95	Renal/hepática
Ramipril	3	Trifásico 4, 9-18, >50	Reduzido/50-60	73	Renal
Trandolapril	4-10	15-24 terminal	Nenhum/70	80-94	Renal>hepática
Quinapril	2	1,9-2,5, 25 terminal	Reduzido/>60	97	Renal>hepática
Lisinopril	6-8	12	Nenhum/6-60	-	Renal
Moexipril	1,5	2-9	Reduzido/13	Não especificado	Renal

Fonte: Modificado de Sica, Gehr (1999); Brown, Brown e Vaughan, (1998); Goodman, Hardman, Limbird (2006).

1.2.2.1 Captopril

O captopril, primeiro inibidor da ECA a ser comercializado, possui na sua estrutura química um grupo sulfidril como representada na figura 3, sendo a sua estrutura a menor quando comparada aos demais inibidores da ECA e não possui uma extensa porção hidrofóbica como o grupo feniletil do lisinopril e imidapril (HEMELS et al., 2003; KIM et al., 2003).

Possui rápida absorção quando administrado por via oral e biodisponibilidade situada em torno de 75%. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1h e possui meia-vida de 2h. A maior parte é eliminada na urina, 40 a 50% na forma de captopril e o restante na forma de dímeros de dissulfeto de captopril e

dissulfeto de captopril-cisteína. A DDD do captopril é de 50 mg e a sua via de administração é oral (WHO, 2008). A maioria dos pacientes não deve receber doses diárias superiores a 150 mg e o fármaco deve ser administrado 1h antes das refeições porque o alimento reduz a biodisponibilidade oral do captopril em 25 a 30% (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Figura 3. Ilustração da estrutura química do captopril
Fonte: Goodman, Hardman e Limbird (2006)

1.2.2.2 Maleato de enalapril

O enalapril, cuja estrutura química está representada na figura 4 consiste no segundo inibidor da ECA aprovado nos Estados Unidos da América, sendo um pró-fármaco hidrolisado por esterases no fígado, produzindo o ácido dicarboxílico ativo, o enaprilato, o qual é um inibidor altamente potente da ECA. O enaprilato contém um substituto prolina e difere do captopril por ser um análogo de um tripeptídeo, em lugar de um dipeptídeo, cuja estrutura química está representada na figura 4 (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

O enaprilato sofre rápida absorção quando administrado por via oral com biodisponibilidade de 60%, a qual não é reduzida pela presença dos alimentos. As concentrações plasmáticas máximas do enalapril e do enaprilato são alcançadas em 1h e de 3 a 4h, respectivamente. O enalapril apresenta meia-vida de 1,3 h, enquanto o enaprilato devido a sua forte ligação à ECA tem uma meia-vida plasmática de 11h (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Quase todo o fármaco é eliminado pela urina na forma de enalapril inalterado ou enaprilato. A dose oral de enalapril varia de 2,5 a 40 mg/dia (em dose única ou fracionada), sendo que a sua DDD é de 10 mg (WHO, 2008). Quando a terapia oral não for apropriada, utiliza-se o enaprilato por via intravenosa (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Figura 4 . Estrutura química do enalapril e de sua substituição metabólica do C₂H₅ por H formando um ácido dicarboxílico ativo, enaprilato

Fonte: Goodman, Hardman e Limbird (2006)

O Centro de Toxicologia Aplicada do Instituto Butantan da cidade de São Paulo–SP, estuda um novo princípio ativo de um protótipo molecular que será utilizado na produção de um fármaco com propriedades anti-hipertensivas. Este recebeu o nome genérico de Evasin (endogenous vasopectidase inhibitor) (IZIQUE, 2008) sendo isolado do veneno da jararaca e consistindo no inibidor natural mais potente para a ECA (SILVA, C. A, 2004).

1.2.3 Mecanismos de ação

Até o momento, sabe-se que os mecanismos de ação dos inibidores da ECA incluem a inibição dessa enzima, potencialização da ação da bradicinina e ações celulares (HECKER et al., 1994a; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

A inibição da ECA impede tanto a conversão da Angiotensina I em Angiotensina II como a inativação da bradicinina, aumentando assim a atividade desta e a liberação de mediadores de óxido nítrico e prostaglandinas renais e endoteliais, os quais podem contribuir para os efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA como está representado na figura 5 (BHOOLA, FIGUEROA, WORTHY, 1992; CARRETERO, SCICLI, 1995; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006). Apesar desses efeitos vasodilatadores, os inibidores da ECA não causam um efeito

de taquicardia reflexo significante, talvez devido a um reajuste pelo reflexo dos barorreceptores (GREEN, G. B. et al., 2004).

Figura 5. Representação dos Sistemas Renina-Angiotensina e Calicreína-Cinina. A enzima conversora da angiotensina regula o balanço da angiotensina II e da bradicinina

Fonte: SBC (2002)

Esses agentes também restauram a sensibilidade dos receptores da bradicinina tipo II independente da inibição da ECA, esse fato deve-se à aceleração da reciclagem dos receptores, modulando a ação da bradicinina nestes ou interferindo com a subsequente transdução de sinal (HECKER et al., 1994a).

A potencialização dos efeitos da bradicinina, entretanto, pode não ser atribuída somente ao bloqueio da clivagem do peptídeo, mas também pode ser devido a interações entre a ECA e os receptores dessa molécula. Esta sugestão é baseada nos achados de estudos que os inibidores dessa enzima potencializam os análogos da bradicinina resistentes a ação da ECA, provavelmente atuando nos receptores tipo II dessa cinina (AUCH-SCHWELK et al., 1993; HECKER et al., 1994b). Recentemente também foi relatada uma estimulação direta dos receptores da bradicinina tipo I pelos inibidores da ECA promovendo a liberação de óxido nítrico pelos leitos vasculares (IGNJATOVIC et al., 2002).

Sabe-se que parte dos efeitos benéficos dos agentes que inibem a ECA nas doenças como HAS, ICC, IAM e Arterioesclerose, é devido à habilidade de interferir no metabolismo da bradicinina (TOM, DENDORFER, DANSER, 2003).

1.2.4 Indicações terapêuticas e contra-indicações

Os inibidores da ECA são amplamente utilizados na terapêutica para patologias cardíacas como ICC, Disfunção Ventricular Esquerda, IAM, HAS e Nefropatia Diabética (SCRJ, 1998; SBC, 2002; WILLIAMS et al. 2004; GOODMAN,

HARDMAN, LIMBIRD, 2006; BRAUNWALD et al., 2006; ESH-ESC, 2007; SBD, 2007; SBH, 2007c). Porém, são contra-indicados em casos de choque cardiogênico, hipotensão grave e durante a gravidez. Vale ressaltar que durante a gestação assim como os ARA-II podem agravar a isquemia uterina e causar insuficiência renal no feto, além de terem sido descritos efeitos teratogênicos com a sua utilização no primeiro trimestre da gestação (OIGMAN, 1996; BRIGGS, FREEMAN, YAFFEE, 1998; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Esses fármacos também não devem ser utilizados em pacientes com patologia da artéria renal bilateral porque eles podem precipitar deterioração da função renal e surgimento de insuficiência renal (WILLIAMS et al., 2004).

1.2.5 Reações adversas

As reações adversas mais comuns ocasionadas pelos inibidores da ECA são angioedema e tosse seca (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006; SBH, 2007c) irritativa e persistente, que acomete 10-20% dos indivíduos que utilizam essa medicação (LACOURCIERE, 1994; SBC, 2002). Também podem ocorrer outros efeitos adversos como distúrbios do paladar, leucopenia e glomerulopatia com proteinúria pelos inibidores da ECA que contêm o grupo sulfidril (GREEN, G. B. et al., 2004).

A prevalência da persistência da tosse é similar entre pacientes recebendo captopril ou enalapril (GOLDSZER, LILLY, SOLOMON, 1988), sendo mais freqüente em mulheres do que em homens e a explicação da ocorrência deste efeito variar com o gênero ainda é especulativo (VISSER et al., 1995).

Os inibidores da ECA podem causar hipercalemia em pacientes com insuficiência renal e devem ser usados com cautela em pacientes com filtração glomerular diminuída e que estejam utilizando suplementos de potássio ou os quais estão recebendo diuréticos poupadores de potássio (GREEN, G. B., et al. 2004).

1.2.6 Interações medicamentosas

A vasta maioria dos pacientes hipertensos é tratada com agentes anti-hipertensivos por muitos anos. Outros agentes terapêuticos são administrados simultaneamente, aumentando a possibilidade de interações fármaco-fármaco (VAN ZWIETEN, 2003).

Mais recentemente, uma grande atenção tem sido prestada às interações entre medicamentos anti-hipertensivos e antiinflamatórios, esteroidais e não-esteroidais. Estes podem provocar retenção de sódio e inibição das prostaglandinas vasodilatadoras, aumentando a PA e interferindo com os efeitos hipotensores dos inibidores da ECA (VAN ZWIETEN, 2003; SBH, 2007c).

Os antiácidos podem reduzir a biodisponibilidade do captopril, a capsaicina pode agravar a tosse induzida pelos inibidores da ECA, enquanto que os diuréticos poupadores de potássio e os suplementos de potássio podem exacerbar a hipercalemia. Os inibidores podem aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, lítio e ciclosporina, bem como as reações de hipersensibilidade ao alopurinol (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006). A probenecida por sua vez reduz a excreção renal do captopril e aumenta a sua excreção plasmática (BATLOUNI; RAMIRES, 1999).

A associação de pequenas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) (75 mg/dia) com tratamento anti-hipertensivo reduz o risco de IAM sem intensificar o risco de hemorragia cerebral. A associação do AAS com outros fármacos para o tratamento anti-hipertensivo pode ser recomendada, contanto que a PA seja bem controlada e os riscos de hemorragias gastrointestinais e nasais sejam cuidadosamente estimados (HANSSON et al., 1998; SBH, 2007c).

1.3 Inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento das patologias

1.3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS representa um dos maiores desafios em saúde pública, particularmente pela complexidade dos recursos necessários para seu controle como serviços médicos, pessoal treinado, medicamentos, bem como o impacto à saúde das populações por ser um fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares (OPAS/OMS, 2007).

A classificação diagnóstica da HAS é realizada a partir dos valores da PA. Para indivíduos adultos (com mais de dezoito anos de idade) aceita-se como normal cifras inferiores a 130 mmHg de sistólica e 85 mmHg de diastólica (SBH, 2007c).

A Sociedade Brasileira de Hipertensão recomenda que a PA deva ser aferida regularmente, no mínimo uma vez por ano para aqueles que não têm ou

desconhecem ter a doença, inclusive para as crianças a partir dos três anos de idade (SBH, 2007c).

A taxa de prevalência da HAS determinada por Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram valores situados entre 22,3% a 43,9% (MATOS; LADEIA, 2003; IV BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION, 2004; GUS et al., 2004). A taxa média de prevalência da HAS é de aproximadamente 30% na população adulta brasileira, superando 50% nos indivíduos de terceira idade, enquanto que a prevalência HAS em crianças é estimada em cerca de 1 a 3% (GRAEF, 1997),

A HAS está presente em 5% dos setenta milhões de crianças e adolescentes do Brasil, sendo que 3,5 milhões de crianças e adolescentes precisam de tratamento (SBH, 2007b). A taxa de mortalidade para Doenças do Aparelho Circulatório em SP foi 183,97/100.000 habitantes no período de 2003 (BRASIL, 2007a).

A obesidade que pode estar associada com HAS, hipercolesterolemia e DM, é mais freqüente em mulheres do que em homens e tende a aumentar com a idade (ENDERLEIN et al., 1994).

O estudo realizado em núcleos de terceira idade na cidade de Presidente Prudente demonstrou uma prevalência de HAS na ordem de 66% e de 18% para o DM. A prevalência de HAS acima dos limites esperados pode ser explicada pela idade avançada da maioria dos entrevistados, pois essa variável é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da HAS (CONVERSO, LEOCÁDIO, 2005).

Segundo uma pesquisa do Ministério da Saúde da saúde em 2002/2003 abrangendo indivíduos com mais de 25 anos identificou que a percentagem dos que referiram ter diagnóstico de HAS em SP foi de 26% (BRASIL, 2002-2003).

1.3.1.1 Tratamento medicamentoso da Hipertensão Arterial Sistêmica

Caso exista a necessidade de tratamento medicamentoso, as classes de anti-hipertensivos recomendadas pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial para o tratamento da HAS são: diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da ECA, ARA-II, bloqueadores dos canais de cálcio e vasodilatadores diretos. A escolha da medicação anti-hipertensiva deve ser individualizada dependendo da condição clínica do paciente, situações especiais e suas susceptibilidades para as reações adversas. As recomendações gerais para a escolha de um fármaco anti-hipertensivo estão ilustradas na tabela II (SBH, 2007c).

Tabela II - Recomendações gerais para a escolha de um fármaco anti-hipertensivo

SITUAÇÃO/PATOLOGIA	DE ELEIÇÃO	ALTERNATIVA	PRECAUÇÃO
MULHERES	Eclâmpsia: ação central (alfametildopa) e vasodilatador direto (hidralazina)	Diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio	Betabloqueadores Inibidores da ECA, ARA II (mulheres em idade fértil e contra-indicados na gravidez)
RAÇA NEGRA	Bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos (menos inibidor da ECA)	—	Inibidores da ECA (renina baixa)
CRISE RENAL DA ESCLERODERMIA	Inibidores da ECA	Bloqueadores dos canais de cálcio	—
IDOSOS	Bloqueadores dos canais de cálcio, diurético	—	—
CARDIOPATIA ISQUÊMICA	Betabloqueadores, Infarto do miocárdio prévio: betabloqueadore associados aos inibidores da ECA	Bloqueadores dos canais de cálcio (exceto de ação curta)	Hidralazina (evitar)
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	Inibidores da ECA, diuréticos ou α bloqueadores	—	Bloqueadores dos canais de cálcio primeira geração
DIABETES MELLITUS	Inibidores da ECA	ARAI, bloqueadores dos canais de cálcio diuréticos (em dose baixa)	Diuréticos (altas doses), betabloqueadores
DISLIPIDEMIA	Inibidores da ECA, ARAII, diuréticos (baixas doses)	--	Betabloqueadores
SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE	Inibidores da ECA, ARA II, bloqueadores dos canais de cálcio	Diuréticos (baixas doses) ou combinado com inibidores da ECA ou ARAII	Betabloqueadores

Fonte: Modificado de: Modificado de: Kaplan (1992), Rodrigues (1998), SBC (2002), Brown, Cruickshank e Dominiczak (2003), Green et al. (2004) e Plavinick et al. (2008).

Através da tabela anterior percebe-se que os inibidores da ECA são medicamentos de escolha para o tratamento de HAS quando esta patologia estiver associada à Crise Renal da Esclerodermia, Cardiopatia Isquêmica, ICC, Insuficiência Renal, DM, Síndrome Metabólica e Obesidade.

A padronização dos medicamentos é baseada nas condições epidemiológicas da região e dos recursos de cada município, utilizando como referência a RENAME. A SMS-RP, por exemplo, fornece os seguintes anti-hipertensivos listados na tabela III.

Tabela III - Agentes anti-hipertensivos padronizados pela Secretaria de Saúde de Ribeirão Preto-SP em 2006/2007

ANTI-HIPERTENSIVOS
Diuréticos
Diuréticos tiazídicos: Hidroclorotiazida 25mg
Diuréticos de alça: Furosemida 40 mg;
Furosemida 10 mg/ml
Inibidores Adrenérgicos
De ação central: Clonidina 0,15 mg,
Metildopa 500 mg
Betabloqueadores: Propranolol 40 mg
Bloqueadores dos canais de cálcio
Diidropiridinas: Nifedipina Retard 20 mg
Inibidores da ECA
Captopril 25mg
Enalapril 10 mg

Fonte: SMS-RP (2006/2007).

Os anti-hipertensivos preferenciais para a realização do controle da PA em monoterapia inicial são: **diuréticos** (PSATY et al., 1977; SHEP-COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 1991; WRIGHT, LEE, CHAMBER, 1999); **betabloqueadores** (PSATY et al., 1977; MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY, 1985; UKPDS, 1998; WRIGHT, LEE, CHAMBER, 1999); **bloqueadores dos canais de cálcio** (STASSEN, FAGARD, THIJS, 1997; HANSSON et al., 1999a, 2000; BROWN, M. J. et al., 2000; NEAL, MACMAHON, MACMAHON, 2000) ; **inibidores da ECA** (UKPDS, 1998; HANSSON et al., 1999a , NEAL, MACMAHON, MACMAHON, 2000; YUSUF et al., 2000; PROGRESS COLLABORATIVE GROUP, 2001) ; **ARA-II** (DAHLOF et al., 2002; LINDHOLM et al., 2002).

1.3.1.1.1 Monoterapia e politerapia

As condutas a serem tomadas quando o objetivo terapêutico não for alcançado com a monoterapia inicial são as seguintes:

- a) se o resultado não for satisfatório, mas sem reação adversa, recomenda-se aumentar a dose do medicamento em uso;
- b) substituição do anti-hipertensivo utilizado como monoterapia;

- c) aumentar a dose da associação;
- d) trocar a associação;
- e) adicionar um terceiro anti-hipertensivo. Se mesmo assim a resposta for inadequada, devem-se associar dois ou mais medicamentos (SBH, 2007c).

Há clara tendência atual para a introdução mais precoce de terapêutica combinada de anti-hipertensivos como primeira medida farmacológica, principalmente para pacientes com HAS em estágios II e III (HANSSON et al., 1998a; WHO, 1999).

A teoria do algoritmo é uma regra estabelecida pela Sociedade Britânica de Hipertensão para a combinação de fármacos para o tratamento da HAS como demonstrado na figura 6. Cada letra refere-se às classes de medicamentos anti-hipertensivos (BROWN, M. J., 2001) e o algoritmo AB/CD possui o objetivo de encorajar o adequado controle da PA (WILLIAMS et al., 2004). A coincidência das letras iniciais das principais classes de fármacos anti-hipertensivos com a primeira letra do alfabeto permite uma regra AB/CD, de acordo com as combinações recomendadas, as quais são um fármaco de cada classe de fármacos 'AB' e 'CD' (BROWN, M. J.; CRUICKSHANK, DOMINICZAK, 2003).

Figura 6. Recomendações para a combinação de medicamentos anti-hipertensivos/regra ABCD

Fonte: Williams et al. (2004)

A teoria do algoritmo AB/CD é aquela na qual a HAS pode ser amplamente classificada como “elevado nível de renina” ou “reduzido nível de renina”, e é, portanto, inicialmente melhor tratada por uma ou duas categorias de fármacos anti-hipertensivos, isto é, aqueles os quais inibem (inibidores da ECA/ARA-II e os betabloqueadores) e aqueles os quais não inibem (bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos) o SRAA (WILLIAMS et al., 2004).

Os estudos do perfil da renina têm demonstrado que indivíduos com idade inferior a 55 anos e caucasianos tendem a possuir níveis de renina elevados em relação aos indivíduos com idade superior ou igual a 55 anos ou à população de raça negra (descendentes africanos). Embora, os fármacos A ou B que reduzem a PA no mínimo em parte pela supressão do SRAA são realmente mais efetivos no tratamento para a redução da PA em pacientes jovens caucasianos (WILLIAMS et al., 2004). O algoritmo AB/CD inclui B entre parênteses, isto é para enfatizar o fato de que as pesquisas atuais relatam que os fármacos antigos possuem o risco de desenvolverem nos pacientes DM2 (BROWN, M. J., CRUICKSHANK, DOMINICZAK, 2003).

A combinação da terapia envolvendo B e D pode induzir novos episódios de DM comparado com as demais combinações de terapia. Isto porque o β bloqueador possui como efeitos metabólicos adversos a deficiência do controle da glicose sangüínea e piora da dislipidemia (WILLIAMS et al., 2004).

Os inibidores da ECA, como monoterapia, são tão efetivos quanto às outras classes de anti-hipertensivos. Quando associados a diurético, esses fármacos têm sua eficácia aumentada (CHRISTLIEB et al., 1968; SCHNEIDER, DAVIS, BAUMBER, 1970).

A terapia medicamentosa da HAS entre a população de raça negra responde melhor aos diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio quando comparados aos betabloqueadores (MATERSON et al., 1993), inibidores da ECA (BROWN, M. J. et al., 2000; HANSSON et al., 2000) ou ARA-II (DEARY et al., 2002). Isto presumivelmente reflete o estado reduzido de renina mais freqüentemente observado entre a população de raça negra (SAGNELLA, 2001).

A escolha dos fármacos para serem utilizados no tratamento de qualquer patologia é determinada pela relação entre os benefícios obtidos através de uma farmacoterapia e o custo do tratamento. Em pacientes de alto risco, medicamentos de alto custo poderão ter custo-benefício; porém, em pacientes de baixo risco o

tratamento apenas terá um custo-benefício se utilizarem medicamentos de baixo custo (WHITWORTH, 2003).

1.3.1.1.2 Doses preconizadas dos inibidores da enzima conversora da angiotensina

A dose oral de captopril mínima recomendada para o terapia da HAS é de 50 mg/dia e a máxima de 150 mg/dia. Enquanto a dose mínima de enalapril recomendada para o tratamento da HAS é de 5 mg/dia e a máxima de 40 mg/dia. A dose de enaprilato intra-venoso é de 0,625 a 1,25 mg durante 5 minutos, essa dose pode ser repetida a cada seis horas como demonstrado na tabela XXIX (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006; SBH, 2007c).

Em casos de urgência hipertensiva (PA diastólica > 120 mmHg) recomenda-se a utilização de captopril 6,25-25 mg por via oral e repetir em 1h se necessário (SBH, 2007c). A RENAME recomenda a utilização de enalapril 5 mg e 20 mg e captopril 25 mg para crise hipertensiva, sendo que o último tem boa ação hipotensora, com perfil de segurança mais satisfatório (FUCHS, F.D., WANNMACHER, FERREIRA, 2004; BRASIL, 2007b).

A combinação dos inibidores da ECA e dos diuréticos tem sido especialmente efetiva e bem tolerada, obtendo controle apropriado da PA em 80% dos pacientes (SKOLNIK, BECK, CLARK, 2000).

A associação terapêutica do inibidor da ECA e ARA-II pode ser mais vantajosa do que monoterapia com qualquer um dos grupos isoladamente, tanto em HAS não complicada, ICC ou Disfunção Renal. No entanto, a associação dos agentes que inibem a ECA e ARA-II não foi recomendada nas diretrizes de European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (MANCIA et al., 2007; KATARZYNA, K-M et al., 2008).

Apesar de contra-indicada, recomenda-se o uso de pequenas doses de aspirina (75 mg/dia a 162 mg/dia) para todos os indivíduos que precisam de prevenção secundária de doença vascular isquêmica e prevenção primária naqueles com HAS acima de 50 anos (WILLIAMS et al., 2004; SBD, 2007).

1.3.2 Diabetes Mellitus associados à Hipertensão Arterial Sistêmica

O DM constitui um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente

seus efeitos. Essa patologia caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, HAS e disfunção endotelial (SBD, 2003, 2007).

O DM1, correspondente a 5% a 10% do total de casos, resulta primariamente da destruição das células beta-pancreáticas (SBD, 2003, 2007), enquanto que o DM2 é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por diferentes graus de resistência e secreção inadequada à insulina, e produção aumentada de glicose (BRAUNWALD et al., 2006) .

A classe de medicamentos de escolha para o tratamento da HAS em pacientes portadores de DM é a dos inibidores da ECA (SBD, 2007). A redução da PA e o tratamento com o inibidor da ECA reduz a taxa de declínio da função renal em nefropatia diabética (LEWIS et al., 1993) e retarda a progressão da fase de microalbuminúria para a nefropatia manifesta (MOGENSEN et al., 1995; PARVING et al., 2001; COOPER, 1998).

A elevação da pressão capilar glomerular provoca lesão, e os inibidores da ECA reduzem esse parâmetro ao diminuir a PA e ao dilatar as arteríolas eferentes renais (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Na vigência de microalbuminúria ou proteinúria, o bloqueio do SRAA é comprovadamente a medida mais eficiente para deter a progressão da doença renal (LEWIS et al., 1993; LEWIS, HUNSICKER, CLARKE, 2001; ATKINS et al., 2005; ZEEUW et al., 2005). A redução da excreção de proteínas é crucial para a proteção renal e requer o controle rígido da PA a utilização de doses máximas dos bloqueadores do SRAA, algumas vezes em combinação, para obtenção do máximo efeito antiproteinúrico, mesmo em pacientes normotensos ou com PA controlada (DE ZEEUW, 2004; ATKINS et al., 2005).

O estudo HOPE investigou a capacidade do ramipril em reduzir os riscos de patologias cardiovasculares e renais em pacientes com DM. Este estudo evidenciou a redução do risco de IAM em 22%, Acidente Vascular Cerebral em 33%, morte por causa cardiovascular em 37%, mortalidade total em 24% e nefropatia em 24%. Logo, concluiu-se que o ramipril é benéfico para eventos cardiovasculares e nefropatia em indivíduos portadores de DM. O benefício cardiovascular foi maior do que aquele atribuído à redução da PA, dessa forma se pode afirmar que o tratamento com o ramipril representa um efeito protetor vascular e renal para diabéticos (HOPE, 2000).

1.3.3 Cardiopatia Isquêmica associada ou não à Hipertensão Arterial Sistêmica

Dois processos estão implicados na fisiopatologia da Cardiopatia Isquêmica: a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio. A isquemia miocárdica ocorre quando há desequilíbrio na oferta e no consumo de oxigênio. Por outro lado, duas situações alteram o consumo de oxigênio para o miocárdio: a isquemia e a hipoxemia (CARVALHO; SOUSA, 2001).

Em portadores de Doença Arterial Coronariana foi demonstrada a redução de eventos com o uso de ramipril mesmo sem HAS; sendo fundamental a utilização concomitante de AAS (KNUIMAN et al., 1996). Nos pacientes que já sofreram IAM deve ser utilizado um beta-bloqueador sem atividade simpática intrínseca e um inibidor da ECA para evitar o remodelamento ventricular (YUSUF et al., 2000).

Os inibidores da ECA reduzem a mortalidade global quando o tratamento é iniciado precocemente no início do diagnóstico de IAM. Os efeitos benéficos dos inibidores da ECA são significativos nos pacientes hipertensos e diabéticos (ZUANETTI et al., 1997; BORGHİ et al., 1999) e devem ser iniciados imediatamente durante a fase aguda do IAM podendo ser administrados juntamente com agentes trombolíticos, AAS e antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (ACE INHIBITOR MYOCARDIAL INFARCTION COLLABORATIVE GROUP, 1998).

Os inibidores da ECA desviam o equilíbrio fibrinolítico para um estado pró-fibrinolítico ao reduzir os níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogênio I (BROWN, N. J., VAUGHAN, 1998) e melhoram a disfunção vasomotora endotelial em pacientes com coronariopatia (MANCINI et al., 1996).

Os estudos clínicos têm comprovado que os agentes que inibem a ECA reduzem significativamente o início e a mortalidade do IAM devido à inibição da metaloproteinase durante a fase aguda após o IAM (YUSUF et al., 2000; BPLTC, 2007).

A matriz de metaloproteinase consiste numa endopeptidase dependente do zinco e clinicamente, a atividade da metaloproteinase está aumentada no IAM (KAI et al., 1998). Portanto, considera-se a inibição da metaloproteinase eficaz para reduzir a disfunção cardíaca e a dilatação ventricular esquerda que surge após o IAM (YAMAMOTO, TAKAI, MIYAZAKI, 2008).

1.3.4 Crise Renal Esclerodérmica

A Crise Renal Esclerodérmica consiste em uma importante complicação da Esclerose Sistêmica Progressiva, causando Insuficiência Renal Aguda, e usualmente HAS (PENN, HOWIE, KINGDON, 2007). A Esclerose Sistêmica é uma patologia reumática auto-imune heterogênea de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação e fibrose na pele e em outros órgãos e outras anormalidades vasculares (ARA, 1980).

As alterações da Crise Renal Esclerodérmica que podem ser percebidas na circulação incluem altos níveis de renina, predispondo a ocorrência de HAS (CANNON, HASSAR, CASE, 1974). Essa patologia apresentava elevada mortalidade até o advento do tratamento com os inibidores da ECA, reduzindo de 85% a 24% desses valores (STEEN, COSTANTINO, SHAPIRO, 1990).

O Controle da PA pelos agentes que inibem a ECA torna esses fármacos de escolha para o tratamento da HAS, melhorando o prognóstico dos hipertensos quando associada à Crise Renal Esclerodérmica (STEEN, MEDSGER, 2000).

1.3.5 Insuficiência Cardíaca

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de ICC, porém, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram dessa patologia (SBC, 2002).

Define-se ICC como sendo uma síndrome clínica decorrente da disfunção do coração em suprir as necessidades metabólicas teciduais de maneira adequada, ou só realizando-as após elevação das pressões de enchimento ventricular e atrial (SOCERJ, 1998).

A ICC em adultos está, geralmente, relacionada à disfunção ventricular esquerda sistólica, ou seja, ICC sistólica, mas cerca de 30% dos adultos com ICC clínica são portadores de disfunção diastólica isolada do ventrículo esquerdo, caracterizando a ICC diastólica (SBC, 2002).

A ativação crônica do SRAA e do componente adrenérgico do sistema nervoso na ICC provoca remodelagem ventricular, deterioração adicional da função cardíaca e ou arritmias potencialmente fatais. Constatou-se que os fármacos que bloqueiam esses dois sistemas são úteis no tratamento da ICC (BRAUNWALD et al., 2006).

Os inibidores da ECA no controle da ICC têm demonstrado excelentes benefícios como retardar a progressão da doença renal (AHMED, 2002b) nos diferentes estágios evolutivos da ICC, desde os mais graves, os moderados, e mesmo na disfunção ventricular sistólica assintomática associada ao DM (SBC, 2002).

Os inibidores da ECA devem ser administrados, salvo por contra-indicações, a todos os pacientes com comprometimento da função sistólica ventricular esquerda, tanto na presença quanto na ausência de sintomas de ICC (SBC, 2002; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Em resumo, os inibidores da ECA exercem:

- a) ação hemodinâmica, promovendo a vasodilatação venosa e arterial, reduzindo a pré-carga e a pós-carga e inibindo o remodelamento ventricular pós-infarto (SBC, 2002; ALBERT EINSTEIN, 2006);
- b) ação neuro-hormonal, reduzindo a ação de vários agentes (angiotensina II, catecolaminas, endotelina, aldosterona, entre outros) e acentuando outros, como a bradicinina, cujos efeitos hemodinâmicos ocorrem de forma destacada, favorecendo uma menor remodelagem miocárdica e vascular e menor trombogenicidade (SBC, 2002);
- c) ação trófica, reduzindo a dilatação ventricular tendem a restaurar a forma elíptica normal do coração e pode reverter a remodelagem ventricular pelas alterações na pré-carga/pós-carga evitando os efeitos da angiotensina II sobre o crescimento dos miócitos e atenuando a fibrose cardíaca induzida por esse hormônio e pela aldosterona (SBC, 2002; GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006);
- d) efeito antitrombótico, com redução dos eventos cardiovasculares, como acidente vascular encefálico e IAM (SBC, 2002).

Os cuidados consistem em iniciar com doses baixas, titulando até a dose-alvo. A meia-vida mais curta do captopril torna-o preferível em pacientes instáveis (ALBERT EINSTEIN, 2006).

A posologia de captopril (dose inicial/alvo), como demonstrado é de 6,25 mg/2 vezes ao dia até 25-50mg/3 vezes ao dia; e a posologia do enalapril é de 2,5 mg/2 vezes ao dia e 10 mg/2 vezes ao dia como demonstrado na tabela XXX (SBC, 2002; ALBERT EINSTEIN, 2006).

1.4 Adesão ao tratamento

A OMS define aderência como sendo “A medida na qual a conduta de um indivíduo – utilizando a medicação, seguindo uma dieta, e/ou alterando o estilo de vida, correspondem com as recomendações determinadas pelos profissionais de saúde” (SABATE, 2003).

Aderência é um fenômeno multidimensional determinada pela interação dos cinco conjuntos de fatores, aqui chamados de "dimensões" como expostos a seguir (SABATE, 2003):

Figura 7. As cinco dimensões da aderência ao tratamento farmacológico
Fonte: Modificado da referência de Sabaté (2003)

a) fatores sócio-econômicos

O decréscimo das taxas de aderência está relacionado com ambientes instáveis de vida, acesso limitado a cuidados de saúde, falta de recursos financeiros, custos da medicação e elevada carga horária de trabalho. O grau de educação que uma pessoa possui pode influenciar aderência; no entanto, a compreensão da importância do tratamento e das instruções podem ser fatores mais importantes do que o nível de educação (KRUEGER et al., 2005a, 2005b).

b) fatores relacionados à terapia

A redução da aderência está relacionada com a complexidade do regime medicamentoso, o qual inclui o número de medicamentos e o número requerido de doses diárias; duração da terapia, terapias as quais são inconvenientes ou

interferem no estilo de vida do indivíduo (KRUEGER, FELKEY, BERGER, 2004); e os medicamentos com um estigma social que acompanha a sua utilização (TABOR, LOPEZ, 2004).

A partir dos achados na literatura observou-se uma maior aderência ao tratamento farmacológico entre pacientes que receberam a prescrição de anti-hipertensivos de forma combinada quando comparados aos da não combinada. Concluindo, assim que a simplificação do regime farmacológico resulta em aumentos significantes da persistência com a terapia prescrita (DEZII, 2000).

c) fatores relacionados ao paciente

As incapacidades físicas e cognitivas podem aumentar a não aderência em idosos, sendo que os fatores relacionados aos pacientes, tais como, recursos, conhecimentos, atitudes, crenças, percepções e expectativas dos pacientes. O nível de conhecimento destes e as crenças sobre a sua patologia, a motivação para administrá-la e as expectativas quanto ao resultado do tratamento, bem como as consequências da má aderência interagem de forma a influenciar o comportamento (SABATÉ, 2003).

d) fatores relacionados à condição clínica

Em casos de doenças crônicas e assintomáticas as medicações precisam ser tomadas indefinidamente e a aderência ao tratamento desses regimes muitas vezes reduz significativamente ao longo do tempo (BERGER, KRUEGER, FELKEY et al., 2004). Isto é especialmente verdade para doenças crônicas que têm pouco ou nenhum sintoma - por exemplo, HAS e Osteoporose. Sem a presença destes sintomas, um indivíduo não é motivado a aderir ao tratamento prescrito, portanto, torna-se importante que os adultos mais idosos compreendam a sua patologia e as consequências do seu não tratamento (ADULT MEDUCATION, 2008).

e) fatores relacionados ao sistema de atenção à saúde

Os sistemas de atenção à saúde promovem barreiras pela limitação do acesso à atenção à saúde da seguinte forma: marcando consultas de difícil horário; falta de continuidade da atenção pelo agente de saúde; usando formulários restritivos ou pela substituição dos mesmos e através da prescrição de fármacos de custo elevado (TABOR, LOPEZ, 2004; OSTERBERG, BLASCHKE, 2005).

Segundo a OMS, um ano após o diagnóstico de HAS, mais da metade dos pacientes abandonam o tratamento. Daqueles que continuam a terapia, apenas 50% deles utiliza pelo menos 80% dos medicamentos prescritos (SBH, 2007a). O farmacêutico consiste no profissional que possui o conhecimento e a disponibilidade necessários para cooperar na correta utilização do tratamento farmacológico prescrito pelo médico e otimizar a adesão do paciente ao mesmo (NICHOLS, POIRIER, 2000).

As taxas de aderência mundial possuem a tendência de estarem entre cinquenta e sessenta por cento (NATIONAL COUNCIL ON PATIENT INFORMATION AND EDUCATION, 1995). A tabela IV indica sugestões para melhorar a adesão às prescrições para os hipertensos.

Tabela IV - Principais sugestões para melhorar adesão ao tratamento medicamentoso

1. Educação em saúde, com especial enfoque nos conceitos de HAS e suas características.
2. Orientações sobre os benefícios dos tratamentos, incluindo mudanças de estilo de vida.
3. Informações detalhadas e compreensíveis pelos pacientes sobre os eventuais efeitos adversos dos medicamentos prescritos e necessidades de ajustes posológicos com o passar do tempo.
4. Cuidados e atenções particularizadas de conformidade com as necessidades.

Fonte: SBH (2007c)

As conseqüências da não aderência são profundas do ponto de vista econômico (SABATÉ, 2003) e de morbimortalidade, prejudicando os resultados do tratamento (DEZZI, 2000). Os profissionais envolvidos na Assistência Farmacêutica precisam reconhecer as barreiras e procurar saná-las a fim de promover uma adequada aderência ao tratamento.

1.5 Construção do Sistema Único de Saúde

1.5.1 O Sistema Único de Saúde

A organização do atual sistema de saúde no Brasil teve origem na VIII Conferência Nacional de Saúde em 1986. Esta teve como finalidade propor critérios para a reformulação do Sistema Nacional de Saúde junto à Assembléia Nacional Constituinte através do projeto de Reforma Sanitária defendendo a criação de um SUS (BUSS, 1991; FIOCRUZ, 2007).

O SUS foi implantado a partir da Constituição Federal de 1988 para que centralizasse as políticas governamentais para o setor, desvinculadas da Previdência Social e promovendo a regionalização do gerenciamento, da prestação de serviços, privilegiando o setor público e os usuários através da universalidade, integralidade e equidade do atendimento (FIOCRUZ, 2007; SDESC, 2007).

A organização dos serviços de saúde preconizada pelo SUS pressupõe uma rede de serviços integrada e regionalizada, composta por UBS (responsáveis pelo atendimento primário), rede de ambulatorios (Atenção Secundária) e rede de hospitais cujos níveis vão desde as ações preventivas de baixa complexidade (Atenção Primária) às ações especializadas, que requerem seguimento (Atenção Secundária) até as ações especializadas específicas das situações hospitalares (Atenção Terciária) (GIOIA, JÚNIOR, 2001).

Define-se Atenção Primária à Saúde como sendo “a provisão de atenção à saúde integrada, acessível e contínua, exercida por profissionais de saúde generalistas praticada no contexto da família e da comunidade” (IOM, 1978; WHO, 1978; WONCA, 2002). Já a Atenção Básica é definida “um conjunto de ações, de caráter individual e coletivo, situadas no primeiro nível de atenção dos sistemas de saúde, voltadas para a promoção da saúde, a prevenção de agravos, o tratamento e a reabilitação” (BRASIL, 2003).

No que diz respeito ao fortalecimento da Atenção Primária ou Básica, o avanço caracterizou-se pelo incentivo às ações consideradas estratégicas, dentre as quais a expansão do Programa de Saúde da Família. A estratégia de uma política voltada para a saúde da família teve origem na decisão do MS, em 1991, de implantar o Programa de Agentes Comunitários de Saúde como medida de enfrentamento aos graves índices de morbidade e mortalidade materna e infantil na Região Nordeste do país (BRASIL, 2003).

O atual sistema de saúde inglês, um dos mais avançados do mundo, utiliza os princípios “Primary Health Care” os quais são: equidade, participação, descentralização, prevenção e promoção de saúde, multidisciplinariedade e tecnologia apropriada (GREEN, A., ROSS, MIRZOEV, 2007). O Brasil, assim como o Reino Unido, considera a Atenção Primária como o fundamento principal da atenção à saúde.

As pesquisas apontam a influência da Atenção Primária na promoção da saúde, evidenciando a associação deste nível de atenção (em contraste com a atenção especializada) com a distribuição mais equitativa da saúde nas populações,

ajudando a prevenir patologias e óbitos (SHI et al., 2002; STARFIELD, SHI, MACINKO, 2005). O nível de Atenção Secundária constituído por programas, sistemas e serviços de tratamento ambulatorial e pequenos hospitais de tecnologia intermediária, incorpora funções do nível primário e acrescenta as de tratamento especializado, com objetivo de reabilitação (BIREME, 2007).

A prevenção de patologias exercida no nível de atenção básica consiste no foco atual da medicina para melhorar o “status” da saúde populacional (SCUTCHFIELD, PATRICK, 2007). A atuação do SUS segundo a Lei Orgânica da Saúde também inclui a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (BRASIL, 1990).

A Assistência Farmacêutica constitui um componente da Política Nacional de Medicamentos, essencial no sistema de saúde, sendo prioritária a sua definição, organização e estruturação nos diversos níveis de atenção à saúde, com ênfase no setor público, no marco da “transformação do novo modelo assistencial de vigilância à saúde” (CARLOS, 1997).

Aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde, a PNM tem como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (BRASIL, 2001).

O Suplemento de Saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios em 2003 estimou que 29,9% da população brasileira eram portadores de alguma doença crônica, como DM, HAS, cardiopatias entre outros (IBGE, 2003). No mundo são 600 milhões de hipertensos segundo a OMS, correspondendo ao terceiro principal fator de risco associado à mortalidade mundial (SBH, 2007b).

A não continuidade do tratamento das doenças crônicas é um problema mundial grave em crescimento, segundo a OMS. No caso da HAS no Brasil, o Ministério da Saúde estima que menos de 30% de hipertensos se encontram em tratamento. A descontinuidade do tratamento é a origem de complicações (como por exemplo, IAM e Acidente Vascular Cerebral), reduz a qualidade de vida dos pacientes, aumenta a probabilidade de resistência aos fármacos e desperdiça recursos assistenciais (SBH, 2007a). Em um estudo sobre detecção e controle da HAS pela Atenção Primária à Saúde em Buenos Aires demonstrou que apesar de 84,3% dos hipertensos estarem recebendo medicação anti-hipertensiva, apenas 28,6% obteve um adequado controle da PA (SANTOS, 2005).

Segundo o MS a relevância do SUS pode ser percebida pelos dados a seguir 90% da população brasileira é, de algum modo, usuária do SUS; 28,6% da população é usuária exclusiva do SUS 61,5% usa o SUS e algum outro sistema de atenção e 8,7% da população não é usuária do SUS (BRASIL, 2003).

1.5.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina na Atenção Primária

Segundo um estudo realizado sobre a utilização de agentes anti-hipertensivos na Atenção Primária à Saúde, a maioria dos pacientes sob terapia anti-hipertensiva apresentavam faixa etária situada entre 40 e 64 anos e os inibidores da ECA foi a classe mais comumente prescrita para início da terapia. Identificou-se que da população estudada, 64,9% dos pacientes descontinuaram o tratamento, 26,9% continuaram e 8,2% alteraram o tratamento (ESPOSTI et al., 2002).

A continuidade do tratamento representa um fator essencial para o controle das doenças crônicas porque reduz o risco cardiovascular associado com o controle adequado da HAS (ESPOSTI, 2002). A persistência ao tratamento farmacológico está relacionada aos fatores como idade, efeitos adversos dos agentes anti-hipertensivos, tratamento simultâneo de outras patologias, internações hospitalares e com a classe de medicamento anti-hipertensivo inicialmente prescrito (HAYNES, 1976; CURB, 1985; RUDD, 1995).

Com o exposto acima fica plenamente justificável o presente estudo sobre a utilização dos inibidores da ECA, o qual permite monitorizar o uso desses agentes para detectar possíveis falhas e também aperfeiçoar os mecanismos de controle. Estima-se que os inibidores da ECA são utilizados pela maioria, hipertensos para controle da PA e hipertensos e diabéticos para a prevenção da nefropatia diabética, dos usuários do SUS no Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP.

Diante o exposto anteriormente, o objetivo desta pesquisa consiste em analisar a utilização da classe dos inibidores da ECA pelos usuários do SUS no Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP, entretanto este estudo farmacoepidemiológico possui certas limitações. Como este foi um estudo de análise transversal, não há condições de analisar desfechos clínicos relacionados com o tratamento dos pacientes e avaliar a medicação utilizada pelos usuários do SUS adquirida nas farmácias comerciais. Além disso, a adesão do paciente ao tratamento farmacológico será apenas estimada porque não é possível comprovar se realmente os usuários estão utilizando os medicamentos dispensados pelas farmácias das unidades de saúde.

2 OBJETIVOS

“A saúde é um grande tesouro. E o mais valioso bem que os mortais podem possuir.” (Ellen G. White)

2.1 Objetivo geral

Estudar o perfil farmacoepidemiológico da utilização dos inibidores da ECA dispensados pelas farmácias das unidades básicas e distritais de saúde no Distrito Sanitário Oeste do município de Ribeirão Preto-SP no período compreendido entre 01 de março de 2006 e 28 de fevereiro de 2007.

2.2 Objetivos específicos

- a) quantificar e classificar os indivíduos que utilizam captopril e enalapril, segundo faixa etária e gênero, no Distrito Sanitário Oeste de Ribeirão Preto-SP;
- b) quantificar a aderência dos usuários ao tratamento com enalapril e captopril a partir da frequência de dispensação desses medicamentos pelas farmácias das unidades públicas de saúde no período de estudo;
- c) identificar as doses prescritas de captopril e enalapril pela dispensação da medicação pelas farmácias das unidades públicas de saúde e comparar as mesmas com as doses preconizadas pela DDD e pelas diretrizes de HAS e ICC;
- d) estudar a utilização dos inibidores da ECA pelos usuários do SUS correlacionando o princípio ativo, número total de medicamentos prescritos e faixa etária;
- e) analisar as possíveis interações medicamentosas entre os inibidores da ECA e outros medicamentos prescritos correlacionando o princípio ativo e número de medicamentos;
- f) estimar os usuários de inibidores da ECA, sem registro de diagnóstico como sendo portadores de HAS e DM, através do tipo de medicação dispensada pelas farmácias das unidades públicas de saúde.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

“Lembre-se de que nunca alcançarão mais elevada norma que a que se propuserem.” (Ellen. G. White)

3.1 Local de estudo

Esta pesquisa compreende um estudo farmacoepidemiológico descritivo, transversal e retrospectivo, compreendido entre 01/03/2006 e 28/02/2007. O levantamento foi realizado no Distrito Sanitário Oeste da SMS-RP, o qual possui uma população estimada pelo Tribunal de Contas da União em 143.211 habitantes¹ (SMS-RP, 2005).

O município de Ribeirão Preto, segundo sua Lei Orgânica da Saúde, está organizado por meio da constituição de cinco distritos sanitários, nas regiões norte, sul, leste, centro e oeste, sendo que neste último distrito está inserida a Universidade de São Paulo (USP). O Distrito Oeste, local que será desenvolvido este estudo apresenta a seguinte estrutura assistencial:

- a) Unidade Básica Distrital de Saúde (UBDS) com Policlínica de Referência Secundária para todo o distrito, denominada Centro de Saúde Escola (UBDS-CSE) do Sumarezinho;
- b) Unidade de Pronto-Atendimento a Urgências e Emergências 24 horas;
- c) Sete UBS: Vila Recreio (UBS-VRE), Vila Albertina (UBS-VAL), Ipiranga (UBS-IPI), Dom Mielle (UBS-MIE), José Sampaio (UBS-SAM), Maria Casagrande Lopes (UBS-CAS) e Presidente Dutra (UBS-DUT);
- d) Centro Médico Social Comunitário da Vila Lobato;
- e) Centro de Saúde Escola do Ipiranga para atendimento pediátrico;
- f) Doze Equipes do Programa de Saúde da Família.

O distrito também dispõe de um hospital de nível terciário, considerado, segundo o pacto de saúde de SP, como referência para cinco Direções Regionais de Saúde, envolvendo cerca de cem municípios.

Os registros de todos os procedimentos realizados aos pacientes atendidos pelo SUS, no município de Ribeirão Preto, são cadastrados desde 1993 no sistema de informação oficial da SMS-RP, denominado Hygia. Em 2007, esse banco de dados foi alterado da versão DOS para a WEB, proporcionando o acesso através da internet (Hygiaweb), facilitando a comunicação entre as unidades de saúde, aumentando a eficiência e resolutividade do serviço.

¹ Dado atualizado a partir de e-mail recebido da divisão de planejamento em saúde da SMS-RP em junho de 2008.

3.2 População de estudo

Durante a fase inicial deste projeto planejava-se quantificar todos os pacientes usuários do SUS que utilizam anti-hipertensivos no Distrito Oeste de Ribeirão Preto. Durante a execução do projeto piloto, a partir da primeira consulta ao Hygia, estimou-se que o número de pacientes que utilizavam anti-hipertensivos alcançaria aproximadamente 26 mil. Por isso, decidiu-se selecionar apenas os inibidores da ECA por pertencerem à classe de anti-hipertensivos mais recentemente disponibilizada pela SMS-RP e por serem os medicamentos mais prescritos devido à sua importância clínica.

Dessa forma a população alvo desta pesquisa foi constituída por todos os usuários do SUS, que retiraram, pelo menos uma vez, medicamentos inibidores da ECA (captopril e enalapril), junto às farmácias das unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP durante o período de estudo. Porém, foram excluídos os indivíduos que, embora identificados na primeira fase do estudo, não foram encontrados na segunda consulta junto ao sistema Hygiaweb, provavelmente, devido a problemas relacionados ao registro de dados.

Foram definidos como usuários do SUS todos os indivíduos que retiram medicamentos das unidades de saúde, sendo eles provindos de consultas médicas pública ou privada conveniada.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP em 14/03/2007 como demonstrado no anexo A.

3.3 Protocolo experimental

Inicialmente durante o projeto piloto, foi realizado um levantamento no banco de dados da SMS-RP para identificar os usuários do SUS que receberam a dispensação de medicamentos anti-hipertensivos, padronizados pela SMS-RP. Esses medicamentos são aqueles que segundo a ATC atuam no Sistema Cardiovascular como:

- a) fármacos com ação no SRAA: captopril (C09AA01), enalapril (C09AA02);
- b) agentes beta-bloqueadores: propranolol (C07AA05);
- c) bloqueadores dos canais de cálcio: nifedipina (C08CA05);
- d) anti-hipertensivos: metildopa (C02AB01) e clonidina (C02AC01).

Enquanto que o número total de pacientes que receberam a dispensação dos diuréticos, hidroclorotiazida (C03AA03) e furosemida (C03CA01) obteve-se de outro estudo realizado em paralelo a este e referente ao mesmo período.

Essa primeira etapa de coleta de dados do estudo foi realizada no sistema Hygia ainda em formato DOS. A finalidade desta fase da pesquisa consistiu na identificação de todos os usuários que retiraram agentes anti-hipertensivos pelo menos em uma ocasião, no período de estudo. A partir dos resultados obtidos e da constatação de um elevado número de pacientes (26.030) decidiu-se selecionar apenas o captopril e enalapril para continuação do estudo.

Para a visualização desses usuários junto ao sistema, utilizou-se o código dos fármacos captopril 25 mg e enalapril 10 mg obtidos junto à lista de medicamentos padronizados pela Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto. Este procedimento teve a finalidade de obter os registros de todas as dispensações desses medicamentos em cada uma das farmácias das unidades de saúde localizadas no Distrito Oeste (UBS-VRE, UBS-VAL, UBS-IPI, UBS-MIE, UBS-SAM, UBS-CAS, UBS-DUT e UBDS-CSE). Vale ressaltar que a busca desses dados foi realizada de maneira fragmentada, realizando o cruzamento dos códigos referentes a cada um dos inibidores da ECA estudados e as farmácias localizadas nas diversas unidades de saúde do distrito.

Assim, nessa primeira etapa o sistema forneceu os dados referentes a todos os pacientes que retiraram inibidores da ECA desde o início dos registros até a data da consulta em ordem decrescente. Por isso, foi necessário selecionar a data referente ao início do período deste estudo para proceder à coleta dos dados.

Os resultados obtidos junto ao sistema Hygia foram transferidos para o programa Excel, com a finalidade de facilitar o manejo e a avaliação desses dados. A planilha inicial pode ser visualizada na figura 8, observe o paciente identificado pelo Hygia de número 0006262, o qual no mês de março de 2006 retirou 60 comprimidos (cp) de captopril.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
12169		>09MAR2006<>0008343074< S			PACIENTE : 0301850	PROF. : 000000			0000000090		
12170		>09MAR2006<>0008345254< S			PACIENTE : 3526658	PROF. : 000000			0000000030		
12171		>09MAR2006<>0008345429< S			PACIENTE : 1709852	PROF. : 000000			0000000090		
12172		>09MAR2006<>0008345430< S			PACIENTE : 1698290	PROF. : 000000			0000000060		
12173		>09MAR2006<>0008345737< S			PACIENTE : 1599224	PROF. : 000000			0000000180		
12174		>09MAR2006<>0008345872< S			PACIENTE : 7812647	PROF. : 000000			0000000090		
12175		>09MAR2006<>0008346324< S			PACIENTE : 0570184	PROF. : 000000			0000000120		
12176		>09MAR2006<>0008346874< S			PACIENTE : 3189287	PROF. : 000000			0000000060		
12177		>09MAR2006<>0008349835< S			PACIENTE : 0621110	PROF. : 000000			0000000090		
12178		>09MAR2006<>0008350842< S			PACIENTE : 0006262	PROF. : 000000			0000000060		
12179		>10MAR2006<>0008353251< S			PACIENTE : 4187725	PROF. : 000000			0000000060		
12180		>10MAR2006<>0008353279< S			PACIENTE : 4526678	PROF. : 000000			0000000060		
12181		>10MAR2006<>0008353424< S			PACIENTE : 5349516	PROF. : 000000			0000000180		
12182		>10MAR2006<>0008354243< S			PACIENTE : 1002694	PROF. : 000000			0000000060		
12183		>10MAR2006<>0008354642< S			PACIENTE : 0039403	PROF. : 000000			0000000060		
12184		>10MAR2006<>0008355064< S			PACIENTE : 1435019	PROF. : 000000			0000000120		
12185		>10MAR2006<>0008355267< S			PACIENTE : 0348813	PROF. : 000000			0000000060		
12186		>10MAR2006<>0008355839< S			PACIENTE : 3267385	PROF. : 000000			0000000060		
12187		>10MAR2006<>0008356293< S			PACIENTE : 1609882	PROF. : 000000			0000000090		
12188		>10MAR2006<>0008356319< S			PACIENTE : 1278720	PROF. : 000000			0000000180		
12189		>10MAR2006<>0008356438< S			PACIENTE : 9673393	PROF. : 000000			0000000060		

Legenda:

Da esquerda para a direita a planilha possui os seguintes dados: data da dispensação da medicação, código da operação, número do Hygia, profissional, número de cp retirados.

Figura 8. Planilha do Excel com os dados coletados não operacionalizados da primeira consulta ao Hygia

Pode-se observar na figura anterior que os dados obtidos do sistema Hygia apresentavam informações não pertinentes para a execução do estudo, portanto, foram suprimidas dessa primeira planilha a operação realizada e as palavras “Paciente” e “PROF”. Após a operacionalização desses dados realizou-se a classificação crescente pelo número Hygia do usuário e pela data de dispensação dos medicamentos captopril e/ou enalapril. Vale ressaltar que cada usuário atendido pelo SUS no município de Ribeirão Preto possui um número Hygia pessoal e intransferível. Além disso, nesse momento do estudo, o banco de dados apresentava duas planilhas distintas referentes a cada medicamento estudado.

Continuando a operacionalização dos dados foram inseridas nessas duas planilhas algumas colunas (medicamento, unidade de saúde, início do tratamento, frequência de dispensação do medicamento, meses em que o medicamento foi dispensado e a dose prescrita) para facilitar a avaliação e a interpretação dos resultados.

Os números Hygias que identificam o mesmo paciente foram agrupados em ordem crescente, considerando os meses de retirada dos medicamentos junto às farmácias como está demonstrado na figura 9. A dose diária prescrita foi calculada para o captopril e/ou enalapril a partir da soma de todos os cp dispensados no período, dividido pelo número total de dias. Após o cálculo da dose do inibidor da ECA e a frequência de retirada da medicação, as linhas referentes aos outros meses foram suprimidas, mantendo-se apenas uma linha para cada número Hygia, que representa um usuário.

Neste estudo, a dispensação do medicamento visualizada através do banco de dados Hygia não determinou se o paciente é aderente ao tratamento, portanto a frequência de dispensação da medicação junto às farmácias das unidades de saúde foi considerada como indicativo do seguimento ao tratamento farmacológico. Portanto, foram verificados todos os meses em que houve a dispensação de captopril e de enalapril para os usuários junto ao sistema Hygia. Quando esta não ocorreu e não houve a substituição desse medicamento por outro pertencente a uma classe diversa, porém, com o mesmo efeito terapêutico, considerou-se como falha do seguimento ao tratamento.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2														
3		DATA	HYGIA	CP	US	FRQ	FRQ%	INIC-mês	DOSE 1	DOSE 2	DOSE 3	DOSE 4	DOSE 5	
4		27/jul/06	5720	60	CSE	1	14,5	8	50					
5		9/mar/06	6262	60	MIE	7	58,5	3	50					
6		3/mai/06	6262	60	MIE									
7		2/jun/06	6262	60	MIE									
8		9/ago/06	6262	60	MIE									
9		13/set/06	6262	80	MIE									
10		22/dez/06	6262	60	MIE									
11		1/fev/07	6262	60	MIE									
12		5/mar/07	6262	60	MIE									
13		28/set/06	9903	90	DUT									
14		12/dez/06	9903	90	DUT									
15		17/jan/07	9903	90	DUT									
16		22/mar/06	10529	240	DUT									
17		22/dez/06	13315	30	CSE									
18		16/fev/07	13315	180	IPI									
19		24/fev/06	17922	130	CSE									
20		27/mar/06	17922	150	CSE									
21		24/abr/06	17922	150	CSE									

* Observação: Na planilha acima se verificou que o paciente compareceu sete vezes à farmácia para receber a dispensação de captopril na quantidade informada acima.

Legenda:

Coluna B: data de dispensação do medicamento;

Coluna C: número Hygia;

Coluna D: cp;

Coluna E: unidades de saúde;

Coluna F: frequência;

Coluna G: frequência em percentagem;

Coluna H: primeiro mês em que o paciente recebeu a dispensação da medicação no período de estudo.*

*Os meses correspondentes ao período de estudo são identificados da seguinte forma: inicia com o mês três corresponde a março de 2006 e segue até o mês dois, referente a fevereiro de 2007.

Coluna I-M: doses.

Figura 9. Dados referentes ao paciente cadastrado com número Hygia 6262 que retirou a medicação em mais de uma ocasião durante o período de estudo

Dessa forma, conforme mencionado anteriormente, quando foi observada a repetição do número Hygia, esse usuário foi agrupado em uma única linha, demonstrando que esse indivíduo compareceu à farmácia mais de uma vez, onde recebeu a dispensação de captopril e/ou enalapril durante o período de estudo. Após o preenchimento das informações nas novas colunas, cada usuário a partir desse momento passou a ocupar apenas uma linha na planilha, conforme apresentado na figura 10, observe a seguir o paciente identificado pelo Hygia de número 0006262 localizado na segunda coluna do Excel.

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1											
2											
3											
4											
5	DATA	HYGIA	CP	MED	US	FRQ	FRQ (%)	INI C-mês	DOSE 1	DOSE 2	DOSE 3
6	27/jul/06	5720	60	CAP	CSE	1	14,5	8	50		
7	9/mar/06	6262	60	CAP	MIE	7	58,5	3	50		
8	28/set/06	9903	90	CAP	DUT	3	60	10	75		
9	22/mai/06	10529	60	CAP	DUT	1	40	5	50		
10	22/dez/06	13315	30/180	CAP	CSE/IPI	2	66,5	12	25 (12-1)	150 (2)	
11	24/fev/06	17922	150	CAP	CSE	12	100	2	125		
12	2/mar/06	21270	90/180	CAP	MIE	6	50	3	75 (3-4)	150 (5-2)	
13	24/mar/06	22268	60	CAP	CSE	12	100	3	50		
14	8/mar/06	22420	60/30	CAP	DUT	6	50	3	50 (3-1)	25 (2)	
15	6/abr/06	29521	60	CAP	MIE	10	91	4	50		
16	27/mar/06	36226	90	CAP	SAM	12	100	3	75		
17	30/mai/06	36803	120	CAP	DUT	3	44,5	6	100		
18	24/mar/06	37958	60	CAP	DUT	9	75	3	50		
19	8/mar/06	38326	60	CAP	MIE	9	75	3	50		
20	30/jan/07	38385	60	CAP	CSE	1	100	2	100		
21	10/mar/06	39403	60	CAP	MIE	11	91,5	3	50		

Legenda

Coluna B: refere-se à primeira data de comparecimento na farmácia da unidade de saúde para receber a dispensação do medicamento;

Coluna C: número Hygia identificador do usuário do SUS;

Coluna D: número de cp retirados;

Coluna E: medicamento, ou seja, tipo de inibidor da ECA retirado da farmácia da unidade de saúde;

Coluna F: unidade de saúde procurada;

Coluna G: frequência por total de meses em que o paciente recebeu a dispensação de captopril pela farmácia;

Coluna H: frequência em percentagem para o período de estudo de um ano;

Coluna I: primeiro mês no qual o paciente compareceu à farmácia da unidade de saúde para receber a dispensação do captopril no período de estudo;

Coluna J: primeira dose e entre parênteses o mês em que foi dispensado o medicamento;

Coluna K: segunda dose quando houver e os meses referentes à utilização dessa dose;

Coluna L: terceira dose.

Meses: inicia com o mês três corresponde a março de 2006 e segue até o mês dois referente a fevereiro de 2007.

Figura 10. Planilha do Excel com os dados coletados operacionalizados da primeira consulta ao Hygia

Na fase seguinte as informações presentes na planilha do enalapril foram adicionadas à planilha do captopril, sendo assim todos os achados referentes ao levantamento junto ao sistema Hygia foram agrupados formando um único banco de dados. Posteriormente, retornou-se ao sistema Hygia e a partir do número de identificação dos usuários se realizou a coleta dos dados adicionais, tais como:

gênero, idade e outros medicamentos de uso simultâneo. Além disso, durante esse procedimento foi confirmada a frequência de dispensação dos medicamentos e as doses prescritas.

Nesse banco de dados, criado a partir da fusão das planilhas contendo as informações coletadas no sistema Hygia referentes à utilização de captopril e enalapril, foi possível identificar quando um único usuário recebeu a dispensação, simultaneamente ou não, dos dois inibidores da ECA selecionados para o presente estudo. Dessa forma, quando se observou essa ocorrência, os dados desses medicamentos foram agrupados na mesma linha correspondente ao mesmo usuário, sendo que do lado esquerdo da planilha permaneceram as informações referentes ao captopril e do lado direito, os dados referentes ao enalapril.

Quando um paciente recebia captopril e enalapril simultaneamente ou não, foi realizado apenas um cálculo de frequência de dispensação dos inibidores da ECA para esse usuário. Essas informações podem ser observadas na figuras 11 (observe o usuário cadastrado no Hygia com o número 0006262) e 12, observe o paciente cadastrado no Hygia de número 6262, na linha oito, o qual não utilizou enalapril.

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
4														
5	HYGIA	GÊN	IDADE	MED	US	IO	M	FRQ (%)	-mês	DOSE 1	OSE	OSE	OSE	DOSE 5
6	426	F	33	ENL	CAS	2	66,5	9	20					OUTR MED
7	5720	F	31	CAP	CSE	1	100	8	50					NORFL VITB SULFFE80 METRON ETINILLEV HCTZ DIP FENOB DEXCL
8	6262	M	49	CAP	MIE	7	58,5	3	50					INS NPH HCTZ NIF40 METF1700 GLIB
9	9695	M	61	ENL	S/S/A	4	100	11	20					HCTZ PRO PREDN DEXCL SINV AAS200 CEFALEX
10	9903	F	57	CAP	DUT	5	100	5	100					HCTZ PRO AAS DIP SALBXPE AMOX PREDN AMINOF
11	10529	F	74	CAP	DUT	1	100	5	180					HCTZ PRO80 PREDNDEXCL SINV AAS200 CEFALEX ENL
12	10618	F	63	ENL	CSE	1	100	12	30					FUR
13	13315	M	66	CAP	SE/IF	2	66,5	12	25 (12-1)	50 (2)				AAS HCT25 AMITRIP AAS200
14	14729	F	54	ENL	DUT	12	100	3	20					HCTZ PRO80 OMEP
15	17922	F	66	CAP	CSE	12	100	3	125					NIF AAS300 DIAZ AAS200 SINV AAS HCT25 DIP DEXA AMINOF SOLCL0,3 OMEP PARAC CLD0,3

Legenda:

Coluna B: refere-se à primeira data de comparecimento na farmácia da unidade de saúde para receber a dispensação do medicamento;

Coluna C: gênero;

Coluna D: idade;

Coluna E: medicamento, tipo de inibidor da ECA, retirado da farmácia da unidade de saúde;

Coluna F: unidade de saúde procurada;

Coluna G: frequência em que o paciente recebeu a dispensação do inibidor da IECA pela farmácia;

Coluna H: frequência em percentagem para o período de estudo referente ao período de um ano;

Coluna I: primeiro mês no qual o paciente compareceu à farmácia da unidade de saúde para receber a dispensação do captopril;

Coluna J: primeira dose e entre parênteses o mês em que foi dispensado o medicamento;

Coluna K: segunda dose quando houver e entre parênteses os meses referentes à utilização dessa dose;

Coluna L: segunda dose;

Coluna M: terceira dose;

Coluna N: quarta dose;

Coluna O: outros medicamentos dispensados pela farmácia.

Observação: as cores diferentes que marcam as linhas possuem os seguintes significados:

a) lilás: dispensação em uma única vez do inibidor da ECA sem patologia definida;

b) azul claro: uso concomitante de captopril e enalapril;

c) amarelo: incremento progressivo das doses.

Figura 11. Planilha do Excel (porção mais à esquerda) com os dados coletados e operacionalizados da segunda consulta ao Hygia

	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG
4																		
5	HAS	DM/SM	ICC	CI	PIND	IM	DIUR	PIND	HYGIA	MED	FRO	ICC	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE
6					1													
7					1													
8	1	1																
9	1					1												
10	1					1												
11	1					1											MICONAZ PRO180	
12					1												DIAZ CLD0,3 AAS	
13	1					1											HALOP FUR FLUOX	
14	1					1											LEVOT50 CAP	1
15	1					1												

Legenda:

Colunas P-Q: possíveis patologias em tratamento;

Coluna P: HAS;

Coluna Q: DM;

Coluna R: ICC;

Coluna S: Cardiopatia Isquêmica;

Coluna T: patologia indeterminada (esta coluna foi excluída posteriormente);

Coluna U: interação medicamentosa (esta coluna foi excluída posteriormente porque a análise foi realizada através de tabela dinâmica);

Coluna V: utilização de diurético em patologia indeterminada. Como a informação de pacientes que utilizam apenas diuréticos com o inibidor da ECA não permite classificá-los em nenhuma patologia, para facilitar a identificação e quantificação final dos pacientes em politerapia, realizou-se essa classificação para não perder a informação referente ao uso dos diuréticos (esta coluna foi excluída posteriormente porque essa informação foi adquirida de outro estudo em paralelo ao presente);

Colunas W-AG: colunas com os dados referentes à utilização de enalapril;

Coluna W: número Hygia;

Coluna X: medicamento;

Coluna Y: frequência;

Coluna AA-AE: doses;

Coluna AF: outros medicamentos;

Coluna AG: interação medicamentosa.

Figura 12. Planilha do Excel (porção mais à direita) com os dados coletados e operacionalizados da segunda consulta ao Hygia

3.4 Estratificação dos pacientes presentes no banco de dados

Os indivíduos que utilizaram inibidor da ECA foram estratificados primeiramente em dois grupos de acordo com o princípio ativo prescrito, sendo eles os usuários de captopril ou enalapril. Entretanto, um paciente poderia pertencer aos dois grupos quando esse recebeu a dispensação dos dois princípios ativos simultaneamente ou não, durante o período de estudo.

Além dessa divisão, os indivíduos também foram separados segundo o número de princípios ativos prescritos, sendo o tratamento farmacológico classificado em monoterapia, quando houve apenas o uso de um princípio ativo que atua no sistema cardiovascular, e politerapia, quando foram utilizados mais de um princípio ativo que atuam nesse mesmo sistema.

Os pacientes também serão estratificados em subgrupos a partir dos dados pessoais, sendo estes:

- a) gênero (masculino ou feminino);
- b) faixa etária (menor que 20; 20–29; 30–39; 40–49; 50–59; 60–69 e acima de 69 anos). Esta estratificação permite a avaliação da faixa etária em décadas, possibilitando identificar claramente a distribuição etária da utilização dos medicamentos, além de permitir a comparação com outros estudos que utilizam a mesma estratificação, como por exemplo, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Os pacientes também foram estratificados em subgrupos de acordo com os dados obtidos junto ao sistema Hygia, referentes ao tratamento farmacológico. Nessa avaliação foram considerados:
 - a) esquema terapêutico (fármaco *versus* dose);
 - b) frequência de dispensação do medicamento junto às farmácias das unidades de saúde;
 - c) interações medicamentosas entre os inibidores da ECA e entre os demais medicamentos dispensados aos usuários nas farmácias das unidades de saúde. Esses medicamentos foram identificados pelo sistema Hygia, entretanto, não foi possível analisar no presente estudo os medicamentos adquiridos junto às farmácias privadas;
 - d) possíveis patologias em tratamento.

No presente estudo, os pesquisadores procuraram identificar a possível indicação terapêutica dos inibidores da ECA para os pacientes avaliados. Esta avaliação foi realizada por meio da análise de todos os medicamentos dispensados

aos usuários, além de basear-se nos documentos científicos informados a seguir (SBC, 2002; SBC, 2005; BRASIL, 2007b; SBH, 2007c):

- a) V Consenso Brasileiro de HAS;
- b) II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da ICC;
- c) I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica;
- d) Realização Nacional de Medicamentos Essenciais 2006;
- e) European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of Arterial Hypertension 2007;
- f) British Hypertension Society Guidelines 2004.

Dessa forma vale ressaltar que os inibidores da ECA são indicados para o tratamento de patologias como HAS e ICC e são medicamentos de escolha para o tratamento dessas patologias quando associadas a outras doenças como DM e Cardiopatia Isquêmica. Logo, os indivíduos foram classificados em:

- a) portadores de HAS:** quando o paciente retirar além do inibidor da ECA, outros medicamentos utilizados classificados pela ATC como agentes anti-hipertensivos como a metildopa e a clonidina;
- b) portadores de DM:** enquadram-se neste grupo pacientes que receberam a prescrição de inibidores da ECA e agentes antidiabéticos, em mais de uma oportunidade, como a insulina e/ou metformina e/ou glibenclamida e/ou glicazida.

Sendo que um paciente pode pertencer a mais de um grupo citado anteriormente, caso ele seja portador de mais de uma patologia.

As sínteses da presente pesquisa e do protocolo experimental estão demonstradas nos fluxogramas representados nas figuras 13 e 14.

Figura 13. Fluxograma sintetizando o presente estudo

Figura 14. Fluxograma ilustrando a síntese do protocolo experimental

3.5 Interpretação e análise dos resultados

Os grupos e os subgrupos classificados no presente estudo serão fundamentais para a análise dos resultados, permitindo a avaliação da utilização dos inibidores da ECA pelos usuários do SUS no Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP. Para isso, tornam-se necessário o cruzamento dos dados obtidos, correlacionando os resultados encontrados conforme descrito a seguir:

- a) faixa etária e gênero dos indivíduos que utilizam inibidores da ECA no Distrito Sanitário Oeste de Ribeirão Preto-SP. A Sociedade Britânica de Hipertensão utiliza a faixa etária para delimitar a utilização dos inibidores da ECA devido às condições fisiológicas especiais encontradas em jovens e idosos;
- b) frequência média de dispensação dos inibidores da ECA de acordo com a distribuição dos indivíduos por gênero;
- c) doses médias dos inibidores da ECA dispensada em uma única vez por gênero e faixa etária. Essas doses foram comparadas com as doses preconizadas pelas diretrizes para situações de urgência, pois segundo esses documentos os inibidores da ECA são utilizados em situações de urgências hipertensivas, fato este que demonstra que a indicação terapêutica do captopril /ou enalapril foi sugerida para o controle pontual de uma crise hipertensiva;
- d) doses médias prescritas e mantidas dos inibidores da ECA no presente estudo comparando com as doses preconizadas pela DDD e pelas diretrizes de HAS e de ICC;
- e) número de alterações dos esquemas terapêuticos dos inibidores da ECA e dose média mínima e máxima prescritas;
- f) número total de medicamentos prescritos e faixa etária;
- g) potencial risco de interação medicamentosa entre os inibidores da ECA em estudo e outros medicamentos prescritos, correlacionando o princípio ativo, o número de medicamentos utilizados simultaneamente e o incremento da dose dos inibidores da ECA;
- h) possíveis patologias em tratamento como HAS e/ou DM de acordo com o gênero.

A descrição dos resultados ocorreu com auxílio dos programas SPSS® for Windows (SPSS Versão 11.5.0, 2002) e Origin Pro® for Windows (Origin Lab Corporation, versão 7.0300, 2002).

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o teste T de Student para a comparação das médias entre dois grupos; o teste de Análise da Variância (ANOVA) para a comparação das médias entre três ou mais grupos e os testes de comparações múltiplas de médias (Post Hoc). O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

A possível detecção de inadequações em relação à utilização dos inibidores da ECA captopril e enalapril permitiu realizar propostas a fim de contribuir para o uso racional desses medicamentos.

4 RESULTADOS

“A maior necessidade do mundo é a de homens – homens que não se comprem nem se vendam; homens que do íntimo da alma sejam verdadeiros e honestos.” (E. G. White)

O presente estudo evidenciou que de um total de 14.116 indivíduos que utilizaram fármacos que atuam no sistema cardiovascular no período de 01 de março de 2006 a 28 de fevereiro de 2007, 43,05% receberam esquema terapêutico em monoterapia e 56,95% em politerapia como demonstrados na tabela V.

Tabela V – Distribuição do número de pacientes de acordo com a utilização de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular no período de um ano (n = 14.116)

NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS		NÚMERO DE PACIENTES (%)
Monoterapia		6.077(43,05)
Politerapia	2	5.273 (37,35)
	3	2.079 (14,73)
	4	564 (4,00)
	5	109 (0,77)
	6	14 (0,10)
	Total	8.039 (56,95)
TOTAL		14.116 (100)

Do total de 14.116 indivíduos que receberam prescrição de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, 9.560 (67,72%) utilizaram os inibidores da ECA, destes, 4.452 (46,57%) utilizaram captopril, 4.373 (45,74%) enalapril e 735 (7,69%) os dois fármacos simultaneamente ou não, conforme apresentado na tabela VI.

Tabela VI – Distribuição do número de pacientes que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, no Distrito Sanitário Oeste do Ribeirão Preto-SP no período de estudo (n = 9.560)

MEDICAMENTOS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Captopril	4.452 (46,57)
Enalapril	4.373 (45,74)
Captopril e enalapril	735 (7,69)
Uso não combinado	630 (6,59)
Uso combinado (1 mês)	96 (1,00)
Uso combinado (>1 mês)	9 (0,10)
TOTAL	9.560 (100)

A faixa etária média dos indivíduos que receberam um maior número de prescrições dos inibidores da ECA situa-se acima dos 69 anos como ilustrado na tabela VII e no gráfico 1. Além disso, pode-se observar também que a idade média dos usuários foi de 61 ± 14 (1-109) anos e houve um aumento progressivo da utilização dos inibidores da ECA com o incremento da faixa etária. As mulheres apresentaram uma faixa etária média de $61,75 \text{ anos} \pm 13,89$ e os homens $60,25 \pm 14,24$. Sendo que 55,45% dos pacientes que utilizaram os inibidores da ECA são idosos.

Tabela VII – Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 9.560)

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA								
GÊNERO	FAIXA ETÁRIA (ANOS), NÚMERO MÉDIO DE PACIENTES (%) (IDADE MÍN.- MÁX.)							TOTAL
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 69	
Feminino	23 (0,24) (1-19)	49 (0,51) (20-29)	232 (2,43) (30-39)	684 (7,15) (40-49)	1.414 (14,80) (50-59)	1.452 (15,19) (60-69)	1.658 (17,34) (70-109)	5.512 (57,66)
Masculino	28 (0,29) (2-19)	66 (0,69) (20-29)	196 (2,05) (30-39)	608 (6,36) (40-49)	959 (10,03) (50-59)	1.086 (11,36) (60-69)	1.105 (11,56) (69-100)	4.048 (42,34)
TOTAL	51 (0,53)	115 (1,2)	428 (4,48)	1.292 (13,51)	2.373 (24,83)	2.538 (26,55)	2.763 (28,9)	9.560 (100)

Gráfico 1. Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 9.560)

A faixa etária média dos indivíduos que receberam um maior número de prescrições de captopril situa-se acima dos 69 anos e o gênero feminino predomina sobre o masculino na utilização desse fármaco como ilustrado na tabela VIII.

Tabela VIII – Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de captopril de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 4.452)

CAPTOPRIL								
GÊNERO	FAIXA ETÁRIA (ANOS), NÚMERO DE PACIENTES, MÉDIA (%), (IDADE MÍN. - MÁX.)							TOTAL
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 69	
Feminino	15 (0,34) (1-19)	18 (0,40) (21-29)	117 (2,63) (30-39)	314 (7,05) (40-49)	626 (14,06) (50-59)	697 (15,66) (60-69)	803 (18,04) (70-109)	2.590 (58,17)
Masculino	15 (0,34) (2-19)	21 (0,47) (21-29)	84 (1,89) (30-39)	249 (5,59) (40-49)	441 (9,90) (50-59)	505 (11,34) (60-69)	547 (12,29) (69-96)	1.862 (41,82)
TOTAL	30 (0,68)	39 (0,87)	201 (4,52)	563 (12,64)	1.067 (23,96)	1.202 (27)	1.350 (30,33)	4.452 (100)

A faixa etária média dos indivíduos que receberam um maior número de prescrições de enalapril situa-se acima dos 69 anos e o gênero feminino predomina sobre o masculino na utilização desse fármaco como ilustrado na tabela IX.

Tabela IX – Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de enalapril de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 4.373)

ENALAPRIL								
GÊNERO	FAIXA ETÁRIA (ANOS), NÚMERO DE PACIENTES, MÉDIA (%), (IDADE MÍN. - MÁX.)							TOTAL
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 69	
Feminino	8 (0,18) (3-19)	28 (0,64) (20-29)	106 (2,42) (30-39)	321 (7,34) (40-49)	675 (15,44) (50-59)	648 (14,82) (60-69)	713 (16,31) (70-100)	2.499 (57,15)
Masculino	13 (0,30) (9-19)	43 (0,98) (20-29)	99 (2,26) (30-39)	319 (7,29) (40-49)	449 (10,27) (50-59)	488 (11,16) (60-69)	463 (10,59) (70-96)	1.874 (42,85)
TOTAL	21 (0,48)	71 (1,62)	205 (4,68)	640 (14,63)	1.124 (25,71)	1.136 (25,98)	1.176 (26,9)	4.373 (100)

A faixa etária média dos indivíduos que receberam um maior número de prescrições de captopril e enalapril utilizados simultaneamente ou não, situa-se acima dos 69 anos e o gênero feminino predomina sobre o masculino na utilização desse fármaco como ilustrado na tabela X.

Tabela X – Distribuição do número de indivíduos que receberam prescrição de captopril e/ou enalapril de acordo com a faixa etária e o gênero (n = 735)

CAPTOPRIL E/OU ENALAPRIL								
GÊNERO	FAIXA ETÁRIA (ANOS), NÚMERO DE PACIENTES, MÉDIA (%), (IDADE MÍN. - MÁX.)							TOTAL
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 69	
Feminino	0	3 (0,41) (24-29)	9 (1,22) (30-39)	49 (6,67) (40-49)	113 (15,37) (50-59)	107 (14,56) (60-69)	142 (19,32) (70-109)	423 (57,55)
Masculino	0	2 (0,27) (24-26)	13 (1,77) (30-39)	40 (5,44) (40-49)	69 (9,39) (50-59)	93 (12,65) (60-69)	95 (12,93) (70-100)	312 (42,45)
TOTAL	0	5 (0,68)	22 (2,99)	89 (12,11)	182 (24,76)	200 (27,21)	237 (32,25)	735 (100)

Os valores referentes ao gênero e a frequência média de dispensação de captopril e de enalapril são apresentados na tabela XI, no gráfico 2 e na tabela XII de acordo com o inibidor da ECA utilizado. Identificou-se que a frequência média de dispensação dos inibidores da ECA no período de estudo foi de $80,6\% \pm 20,8$ (8,5-100), sendo que para o gênero feminino foi de $80,3\% \pm 20,94$ e para o gênero masculino foi de $80,89 \pm 20,57$. Vale ressaltar que 34,76% dos indivíduos obtiveram a frequência de dispensação de 100%.

Tabela XI – Frequência média de dispensação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a distribuição dos indivíduos por gênero (n = 9.560)

FREQUÊNCIA MÉDIA (%) DE DISPENSAÇÃO DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA	GÊNERO	NÚMERO DE PACIENTES (%)
<25	Feminino	52 (0,54)
	Masculino	35 (0,37)
	Total	87 (0,91)
25–50	Feminino	726 (7,59)
	Masculino	493 (5,16)
	Total	1.219 (12,75)
51-75	Feminino	1.326 (13,87)
	Masculino	961 (10,05)
	Total	2.287 (23,92)
76-99	Feminino	1.511 (15,81)
	Masculino	1.133 (11,85)
	Total	2.644 (27,66)
100	Feminino	1.897 (19,84)
	Masculino	1.426 (14,92)
	Total	3.323 (34,76)
	TOTAL	9.560 (100)

Gráfico 2. Frequência média de dispensação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina de acordo com a distribuição total dos indivíduos (n = 9.560)

Tabela XII – Frequência média de dispensação de captopril, enalapril, captopril e/ou enalapril (n: 9.560)

MEDICAMENTOS	FREQÜÊNCIA MÉDIA DE DISPENSAÇÃO ± DP (MÍN.-MÁX.)
Captopril	80,0 ± 21,2 (8,5-100)
Enalapril	81 ± 20,6 (8,5-100)
Captopril e/ou enalapril	77,2 ± 20,9 (11-75)

Para facilitar a análise dos dados, a população deste presente estudo (n = 9.560 indivíduos) foi dividida em três grandes grupos de acordo com o princípio ativo utilizado como demonstrado na tabela XIII.

Tabela XIII – Distribuição do número de indivíduos de acordo com os grupos formados a partir dos medicamentos utilizados (n = 9.560)

GRUPOS DE PACIENTES	MEDICAMENTOS UTILIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
C*	Captopril	4.452 (46,57)
E**	Enalapril	4.373 (45,74)
CE***	Captopril/Enalapril	735 (7,69)

Legenda:

* *Usuários de apenas captopril;*

** *Usuários de apenas enalapril;*

*** *Usuários de captopril e enalapril de forma simultânea ou não.*

Também se pode observar a dispensação única dos inibidores da ECA para um total de 823 (8,6%) pacientes analisados neste estudo ($n = 9.560$), sendo que a idade média desses indivíduos que utilizaram captopril foi de 54 anos ± 18 (2-98) e a dose média de 63,8 $\pm 36,3$ (12,5-200) mg/dia, sem diferença significativa desses valores entre o gênero feminino e masculino. Enquanto que a idade média para os usuários de enalapril foi de 53 ± 17 (5-95) anos e a dose média de 19,8 ± 17 (5-95) mg/dia como demonstrados na tabela XIV.

Tabela XIV – Doses médias dos inibidores da enzima conversora da angiotensina dispensadas em uma única vez de acordo com o gênero e a faixa etária média ($n = 823$)

CAPTOPRIL			
GÊNERO	IDADE MÉDIA (ANOS) $\pm$ DP (MÍN. - MÁX.)	DOSE MÉDIA (MG/DIA) $\pm$ DP (MÍN. - MÁX.)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Feminino	55 $\pm$ 18 (5-98)	63,3 $\pm$ 36,5 (12,5 -200)	237 (28,80)
Masculino	55 $\pm$ 19 (2-93)	64 $\pm$ 36 (12,5-200)	185 (22,48)
TOTAL	54 $\pm$ 18 (2-98)	63,8 $\pm$ 36,3 (12,5-200)	422 (51,28)
ENALAPRIL			
GÊNERO	IDADE MÉDIA (ANOS) $\pm$ DP (MÍN. - MÁX.)	DOSE MÉDIA (MG/DIA) $\pm$ DP (MÍN. - MÁX.)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Feminino	54 $\pm$ 16 (5-89)	19,9 $\pm$ 11,1 (5-60)	204 (24,79)
Masculino	52 $\pm$ 17 (9-95)	20 $\pm$ 13 (5-100)	197 (23,93)
TOTAL	53 $\pm$ 17 (5-95)	16,8 $\pm$ 11,8 (5-100)	401 (48,72)

Na tabela XV pode ser evidenciado o cálculo das doses médias que foram prescritas e mantidas para 3.457 (77,65%) indivíduos pertencentes ao grupo C ($n = 4.452$). A dose média prescrita e mantida de captopril para esses indivíduos foi de 70,4 $\pm 36,9$ (12,5-225,0) mg/dia. No gráfico 3 observa-se a distribuição desses pacientes em relação às doses médias mais freqüentemente prescritas.

Tabela XV - Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo C (n = 3.457)

DOSES MÉDIAS PRESCRITAS DE CAPTOPRIL (MG/DIA)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
12,5	38 (1,10)
25	382 (11,05)
37,5	27 (0,78)
50	1.432 (41,42)
62,5	5 (0,14)
75	773 (22,36)
100	339 (9,81)
112,5	2 (0,06)
125	29 (0,84)
150	426 (12,32)
200	3 (0,09)
225	1 (0,03)
TOTAL	3.457 (100)

Gráfico 3. Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo C (n = 3.457)

Na tabela XVI pode ser evidenciado o cálculo das doses médias prescritas e mantidas de captopril para 611 (83,12%) indivíduos pertencentes ao grupo CE (n = 735). A dose média prescrita e mantida de captopril foi de $69,4 \pm 35,1$ (12,5-200) mg/dia. O gráfico 4 ilustra a distribuição do número de pacientes em relação às doses médias mais freqüentemente prescritas.

Tabela XVI - Doses médias prescritas e mantidas de captopril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE durante o estudo (n = 611)

DOSES MÉDIAS PRESCRITAS DE CAPTOPRIL (MG/DIA)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
12,5	4 (0,65)
25	72 (11,78)
37,5	4 (0,65)
50	251 (41,10)
75	130 (21,28)
100	88 (14,40)
112,5	1 (0,16)
125	8 (1,31)
150	50 (8,18)
180	1 (0,16)
200	2 (0,33)
TOTAL	611 (100)

Gráfico 4. Doses médias prescritas e mantidas de captopril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE (n = 611)

Na tabela XVII e no gráfico 5 pode ser evidenciado o cálculo das doses médias prescritas e mantidas de enalapril a 3.646 (83,37%) indivíduos do grupo E (n = 4.373), sendo que a dose média prescrita e mantida desse fármaco foi de $19,6 \pm 9,9$ (5-100) mg/dia.

Tabela XVII - Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo E (n = 3.646)

DOSES MÉDIAS PRESCRITA DE ENALAPRIL (MG/DIA)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
5	24 (0,66)
10	1.218 (33,41)
12,5	1 (0,03)
15	2 (0,05)
20	1.791 (49,12)
30	157 (4,31)
40	434 (11,90)
50	5 (0,14)
60	10 (0,27)
80	3 (0,08)
100	1 (0,03)
TOTAL	3.646 (100)

Gráfico 5 . Doses médias prescritas e mantidas para os indivíduos pertencentes ao grupo E (n = 3.646)

Na tabela XVIII e no gráfico 6 pode ser evidenciado o cálculo das doses médias prescritas e mantidas de enalapril para 635 usuários pertencentes ao grupo CE (n = 735) durante a o período de estudo, sendo que a dose média prescrita e mantida para esses usuários foi de $23,1 \pm 10,8$ (5-60) mg/dia.

Tabela XVIII - Doses médias prescritas e mantidas de enalapril para os indivíduos pertencentes ao grupo CE (n = 635)

DOSES MÉDIAS PRESCRITAS DE ENALAPRIL (MG/DIA)	NÚMERO DE PACIENTES (%)
5	3 (0,47)
10	133 (20,95)
15	1 (0,16)
20	319 (50,24)
30	34 (5,35)
40	140 (22,05)
50	2 (0,31)
60	3 (0,47)
TOTAL	635 (100)

Gráfico 6. Doses médias prescritas e mantidas de enalapril para os usuários pertencentes ao grupo CE (n = 635)

Um total de 1.932, ou seja, 20,21% do total de 9.560 pacientes analisados neste estudo tiveram seus esquemas terapêuticos dos inibidores da ECA alterados como demonstrado nas tabelas XIX, XX, XXI e XXII.

Os resultados expressos na tabela XIX mostraram que 976 (21,92%) pacientes que utilizaram apenas captopril tiveram alteração no esquema terapêutico.

Tabela XIX - Esquema terapêutico de captopril prescrito para os pacientes do grupo C (n = 4.452)

ALTERAÇÕES NO ESQUEMA TERAPÊUTICO DE CAPTOPRIL	Nº DE PACIENTES (%)	DOSE MÉDIA INICIAL (MG/DIA) ± DP	DOSE MÉDIA FINAL (MG/DIA) ± DP
0	3.457 (77,65)	70,4 ± 36,9	—
1	857 (19,25)	68,7 ± 34,8	88,9 ± 38,8
2	119 (2,67)	70,3 ± 37,3	92,9 ± 40,1
3	14 (0,32)	60,7 ± 22,9	87,5 ± 33,6
4	5 (0,11)	90 ± 45,4	115 ± 33,5

O esquema terapêutico de captopril foi alterado para 124 (16,87%) pacientes pertencentes ao grupo CE (n = 735) como verificado na tabela XX.

Tabela XX - Esquema terapêutico de captopril prescrito aos pacientes pertencentes ao grupo CE (n = 735)

ALTERAÇÕES NO ESQUEMA TERAPÊUTICO DE CAPTOPRIL	Nº DE PACIENTES (%)	DOSE MÉDIA INICIAL (MG/DIA) ± DP	DOSE MÉDIA FINAL (MG/DIA) ± DP
0	611 (83,13)	69,4 ± 35,1	-
1	106 (14,42)	78,6 ± 39	92,8 ± 48,3
2	15 (2,04)	64 ± 32,8	- 85 ± 36,3
3	2 (0,27)	50 ± 0	137,5 ± 17,7
4	1 (0,14)	50	25

Na tabela XXI observa-se que o esquema terapêutico de enalapril prescrito para os indivíduos pertencentes ao grupo E (n = 4.373) foi modificado para 727 (16,62%) destes.

Tabela XXI - Esquema terapêutico de enalapril prescrito para os pacientes pertencentes ao grupo E (n = 4.373)

ALTERAÇÕES NO ESQUEMA TERAPÊUTICO DE ENALAPRIL	Nº DE PACIENTES (%)	DOSE MÉDIA INICIAL (MG/DIA) ± DP	DOSE MÉDIA FINAL (MG/DIA) ± DP
0	3.646 (83,38)	19,6 ± 9,9	-
1	629 (14,38)	20,6 ± 10,6	27,1 ± 11,7
2	88 (2,01)	19,5 ± 10,1	28,3 ± 15,6
3	9 (0,21)	26,7 ± 13,2	25 ± 11,7
4	1 (0,02)	20	40

Entre os indivíduos que utilizaram o enalapril do grupo CE (n = 735), 100 (13,60%) tiveram seus esquemas terapêuticos alterados como visualizado na tabela XXII.

Tabela XXII - Esquema terapêutico de enalapril prescrito aos pacientes pertencentes ao grupo CE (n = 735)

ALTERAÇÕES NO ESQUEMA TERAPÊUTICO DE ENALAPRIL	NÚMERO DE PACIENTES (%)	DOSE MÉDIA INICIAL (MG/DIA) ± DP	DOSE MÉDIA FINAL (MG/DIA) ± DP
0	635 (86,40)	23,1 ± 10,8	-
1	91 (12,38)	24 ± 10,8	26,4 ± 11,3
2	7 (0,95)	27,8 ± 12	31,1 ± 11,7
3	2 (0,27)	20 ± 0,0	25 ± 7,1

A partir do número de medicamentos dispensados no período de estudo percebe-se que 92,69% dos usuários utilizam mais de um medicamento, 77,37% utilizaram até seis medicamentos e 13,88% receberam no mínimo a prescrição de dois medicamentos além dos inibidores da ECA, o qual foi dispensado pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP como demonstrado na tabela XXIII. O número médio de medicamentos utilizados por idosos foi de $4,36 \pm 3,3$ como demonstrado na tabela XXIV e no gráfico 7.

Tabela XXIII - Distribuição do número de pacientes em relação ao número mínimo de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no período de estudo (n = 9.560 indivíduos)

NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS		NÚMERO DE PACIENTES (%)	IDADE MÉDIA ± DP (MÍN.-MÁX.)
Apenas inibidores da enzima conversora da angiotensina		699 (7,31)	54,7 ± 15 (4-98)
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	+ 1	1.161 (12,14)	56,4 ± 14,9 (3-100)
	+ 2	1.327 (13,88)	59,2 ± 4,1 (2-97)
	+ 3	1.225 (12,81)	60,8 ± 13,8 (4-108)
	+ 4	1.199 (12,54)	62,3 ± 13,5 (1-96)
	+ 5	970 (10,15)	62,6 ± 13,6 (5-95)
	+ 6	816 (8,54)	64,8 ± 12,8 (33-101)
	+ 7	629 (6,58)	63,8 ± 13,1 (3-96)
	+ 8	487 (5,09)	63,9 ± 12,5 (25-97)
	+ 9	339 (3,55)	65 ± 13,4 (3-109)
	+ 10	265 (2,77)	65,1 ± 12,5 (21-92)
	+ 11	173 (1,81)	64,9 ± 11,9 (35-92)
	+ 12	103 (1,08)	65,3 ± 12,5 (38-91)
	+ 13	53 (0,55)	65,8 ± 9,9 (41-90)
	+ 14	44 (0,46)	66,3 ± 13 (40-91)
	+ 15	29 (0,30)	61,3 ± 11,8 (32-80)
	+ 16	12 (0,13)	63,6 ± 15,1 (28-87)
	+ 17	9 (0,09)	66 ± 11,9 (42-85)
	+ 18	12 (0,13)	63,7 ± 12,6 (43,78)
	+ 19	3 (0,03)	61 ± 10,1 (52-72)
	+ 20	2 (0,02)	67 ± 8,49 (73-61)
	+ 21	1 (0,01)	93 ± 0 (93-93)
	+ 22	2 (0,02)	64 ± 1,41 (63-65)
TOTAL		9.560 (100)	61 ± 14 (1-109)

Tabela XXIV - Distribuição do número médio de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina por faixa etária (n = 9.560)

GRUPOS DE FAIXA ETÁRIA (ANOS)	NÚMERO MÉDIO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS $\pm$ DP
1 (< 20 *)	2,24 $\pm$ 1,99
2 (20-29*)	2,65 $\pm$ 2,91
3 (30-39**)	2,90 $\pm$ 2,57
4 (40-49***)	3,52 $\pm$ 3,02
5 (50-59****)	4,04 $\pm$ 3,06
6 (60-69****)	4,71 $\pm$ 3,26
7 (>69****)	5,03 $\pm$ 3,22

* nível de significância < 0,05 quando comparado aos grupos 5, 6 e 7.

** nível de significância < 0,05 quando comparado aos grupos 4, 5, 6 e 7.

*** nível de significância < 0,05 quando comparado aos grupos 3, 5, 6 e 7.

**** nível de significância < 0,05 quando comparado aos demais grupos.

Gráfico 7. Distribuição do número mínimo de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina por grupos de faixa etária (n = 9.560)

A distribuição de pacientes que utilizaram captopril, enalapril, captopril/enalapril de acordo com o número de medicamentos utilizados além dos inibidores da ECA está demonstrado na tabela XXV. A partir deste resultado observou-se que o número médio de medicamentos dispensados além dos inibidores da ECA foi de cinco para os pacientes pertencentes aos grupos C, quatro para os grupo E e de seis para os do grupo CE.

Tabela XXV - Distribuição de pacientes pertencentes aos grupos C, E e CE de acordo com o número de medicamentos utilizados além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina

GRUPOS DE PACIENTES	NÚMERO MÉDIO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS ALÉM DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA $\pm$ DP (MÍN. - MÁX.)	NÚMERO DE PACIENTES
C	5 ± 3 (1-21)	4.159
E	4 ± 3 (1-20)	4.012
CE	6 ± 3 (1-22)	690
TOTAL	5 ± 1 (1-22)	8.861

Neste estudo constatou-se que o número de pacientes que utilizaram um ou mais medicamentos com risco potencial de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da ECA foi de 3.974 (41,57%) usuários como demonstrado nas tabelas XXVI e XXVII. Sendo que 28,28% utilizaram diclofenaco, 8,72% corticosteróides e 3,09% digoxina associada ao captopril.

No presente estudo evidenciou-se incremento da dose do inibidor da ECA em 1.247 indivíduos, destes, 579 (46,43%) utilizaram um ou mais medicamentos com risco potencial de interação medicamentosa quando em uso simultâneo com os inibidores da ECA como, por exemplo, os corticosteróides (dexametasona, prednisona), antiinflamatórios não-esteroidais (diclofenaco, ácido acetilsalicílico acima de 300 mg), DIG, carbonato de lítio, alopurinol e omeprazol.

Tabela XXVI – Distribuição do número de pacientes que utilizaram um ou mais medicamentos com risco de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina

MEDICAMENTOS COM RISCO POTENCIAL DE INTERAÇÃO COM OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA		NÚMERO DE PACIENTES (%)
Diclofenaco		2.703 (28,28)
Dexametasona		437 (4,57)
Prednisona		397 (4,15)
Ácido acetilsalicílico	400 mg	3 (0,03)
	500 mg	1 (0,01)
Digoxina		488 (5,11)
Carbonato de lítio		9 (0,09)
Alopurinol		43 (0,45)
TOTAL		4.081 (42,69)
(Apenas um)		3.974 (41,57)
(mais de um)		107 (1,12)

Tabela XXVII - Distribuição do número de pacientes que utilizaram digoxina com risco potencial de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina

MEDICAMENTO COM RISCO POTENCIAL DE INTERAÇÃO COM OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA	GRUPOS DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Digoxina	C	295 (60,45)
	E	141 (28,89)
	CE	52 (10,66)
	TOTAL	488 (100)

Através de todos os medicamentos prescritos pode-se estimar algumas patologias em tratamento de alguns indivíduos, sendo que neste estudo isso foi possível em apenas 2.907 pacientes, ou seja, 30,4% do total desta pesquisa. A partir dos resultados, observou-se que há uma predominância para o gênero feminino no tratamento de HAS e/ou DM como demonstrado na tabela XXVIII.

Tabela XXVIII - Número de pacientes com possível tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica e/ou Diabetes Mellitus atendidos pelas unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP (n = 2.907)

PATOLOGIAS EM TRATAMENTO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES (%)		
	FEMININO	MASCULINO	TOTAL
Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus	216 (7,43)	88 (3,03)	304 (10,46)
Hipertensão arterial sistêmica	362 (12,45)	178 (6,12)	540 (18,57)
Diabetes mellitus	1.198 (41,20)	865 (29,74)	2.063 (70,94)
TOTAL	1.776 (61,1)	1.131 (38,9)	2.907 (100)

A partir da análise de todos os medicamentos dispensados pode-se classificar 2.907 indivíduos desta pesquisa pertencentes aos grupos C, E e CE para o tratamento da HAS e/ou do DM como visualizado na tabela XXIX.

Tabela XXIX - Distribuição de pacientes pertencentes aos grupos C, E e CE para o tratamento de patologias como Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus

PATOLOGIAS	INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA	GÊNERO	Nº PACIENTES (%)
Hipertensão arterial sistêmica	Captopril	Feminino	167 (5,74)
		Masculino	86 (2,96)
		Total	253 (8,70)
	Enalapril	Feminino	157 (5,40)
		Masculino	67 (2,37)
		Total	226 (7,77)
	Captopril e Enalapril	Feminino	36 (1,24)
		Masculino	25 (0,86)
		Total	61 (2,10)
TOTAL			540 (18,58)
Diabetes mellitus	Captopril	Feminino	547 (18,82)
		Masculino	383 (13,17)
		Total	930 (31,99)
	Enalapril	Feminino	560 (19,26)
		Masculino	417 (14,35)
		Total	977 (33,61)
	Captopril e enalapril	Feminino	90 (3,10)
		Masculino	66 (2,27)
		Total	156 (5,37)
TOTAL			2.063
Hipertensão arterial Sistêmica e diabetes mellitus	Captopril	Feminino	95 (3,27)
		Masculino	38 (1,31)
		Total	133 (4,58)
	Enalapril	Feminino	89 (3,06)
		Masculino	37 (1,27)
		Total	126 (4,33)
	Captopril e enalapril	Feminino	32 (1,10)
		Masculino	13 (0,45)
		Total	45 (1,55)
TOTAL			2.907 (100)

Neste estudo houve a exclusão de quatro pacientes identificados a partir do banco de dados. Essa conduta foi realizada porque o número Hygia correspondente aos mesmos foi identificado apenas na primeira consulta ao Hygia e não na segunda ou pela ausência de dados. Estes fatos podem ser explicados provavelmente devido a falhas no registro de dados referentes aos usuários no sistema Hygia.

5 DISCUSSÃO

“A perfeição do caráter cristão é alcançada quando o impulso de auxiliar e abençoar a outros brotar constantemente do íntimo.”

Uma vez que os medicamentos são lançados no mercado e são utilizados em grande escala, novos efeitos podem ser descritos em indivíduos com situações clínicas diversas entre si, podendo assim surgir interações com novos fármacos comercializados, estas antes não detectadas em testes pré-clínicos e clínicos. Logo, os EUM são importantes para o controle da utilização de medicamentos por parte da população porque os seus resultados contribuem para o desenvolvimento de políticas governamentais e a realização de intervenções educativas com o objetivo da utilização de fármacos de forma racional por parte da população.

O presente estudo foi possível porque a SMS-RP possui um registro informatizado que integra todas as unidades de saúde no município, principalmente as farmácias com a finalidade de garantir que a dispensação foi única para determinada receita médica. Os medicamentos são dispensados para o total de um mês de tratamento, sendo que essas prescrições podem ser oriundas do sistema público ou do privado de saúde, desde que os medicamentos estejam prescritos atendam as normas do SUS.

Neste EUM, os medicamentos pesquisados foram aqueles que atuam no Sistema Cardiovascular segundo a ATC (WHO, 1999), elaborada pelo Nordic Council on Medicines em 1975 e recomendada pela “Drug Utilization Research Group da OMS para os EUM. O propósito do sistema ATC/DDD consiste em servir como uma ferramenta para os EUM com o objetivo de melhorar a qualidade da utilização dos fármacos. Um componente desta é a apresentação e a comparação estatística do consumo de fármacos em níveis internacionais e outros (WHO, 2008).

A DDD é atribuída somente para os fármacos que já possuem um código ATC, sabendo que a classificação da substância no sistema ATC/DDD não é uma recomendação para o uso, não envolve julgamentos sobre a eficácia de fármacos ou grupos de fármacos. Precisa ser enfatizado que a DDD é uma unidade de medida e não reflete necessariamente a dose diária prescrita ou recomendada (WHO, 2008).

Como a DDD é considerada uma ferramenta imprescindível para os estudos farmacoepidemiológicos, esta foi adotada para a análise das doses prescritas de captopril e enalapril neste estudo, seguindo dessa forma a preconização do World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Também foram utilizadas as doses recomendadas pelas diretrizes de HAS e de ICC, principais indicações de uso para esses fármacos. A partir dessas informações tornou-se possível determinar os limites inferiores e superiores das doses

recomendadas de captopril e de enalapril para as suas indicações mais comuns (WHO, 2008).

Neste estudo, os resultados obtidos evidenciaram um total de 14.116 indivíduos que utilizaram os fármacos que atuam no sistema cardiovascular no período de 01 de março de 2006 a 28 de fevereiro de 2007, destes, 6.077 (43,05%) pacientes utilizaram apenas um fármaco e 8.039 (56,95%) utilizaram a politerapia. Logo, o tratamento com dois fármacos ou mais predominou sobre a monoterapia.

Existem evidências que, na maioria dos casos clínicos de HAS a monoterapia é inadequada e para um grande número dos pacientes existe a necessidade de associar outros medicamentos, principalmente em idosos e com comorbidades relevantes (SBH, 2007c; WHITWORTH, 2003). Porém, ainda a maioria dos pacientes sob tratamento da HAS continuam a receber monoterapia (BROWN, M. J., CRUICKSHANK, DOMINICZAK, 2003; WOLF-MAIER et al., 2004).

Os hipertensos mais graves, em geral, utilizam associação de fármacos ao invés de aumentar progressivamente a dose do agente anti-hipertensivo, provavelmente porque esse procedimento reduza significativamente os efeitos colaterais decorrentes da administração de doses elevadas (OIGMAN, 1996; SBH, 2007c).

Segundo Schoreter e colaboradores o tratamento com dois medicamentos anti-hipertensivos foi o regime terapêutico seguido por 40,1% pacientes e a monoterapia por 35,3% (SCHROETER et al., 2007).

Do total de 14.116 pacientes que utilizaram fármacos que atuam no Sistema Cardiovascular, 9.560 (67,72%) fizeram uso dos inibidores da ECA. Esse resultado é próximo ao valor encontrado Schroeter e colaboradores de 51,2% (SCHROETER et al., 2007), porém inferior a outros estudos nos quais os resultados demonstraram que 79,1% e 87,6% dos pacientes sob tratamento da ICC recebem inibidores da ECA (BARRETTO, A. C. P. et al., 1997; SILVA, C. P. et al., 2007).

Esse número elevado observado de pacientes que utilizaram os inibidores da ECA pode ser devido a vários motivos, entre eles, por se tratar da classe mais nova entre os medicamentos dispensados pelo SUS para o tratamento da HAS, possuir mais de uma indicação terapêutica ou eficácia comprovada.

Entre 1998 e 2000, os padrões da utilização dos fármacos anti-hipertensivos na Atenção Primária parecem terem sido influenciados pelas diretrizes da World Health Organization/International Society of Hypertension, como assim sugerido por

um declínio na prescrição dos fármacos convencionais, beta-bloqueadores e diuréticos, e um incremento concomitante na utilização dos inibidores da ECA e dos bloqueadores dos canais de cálcio (JASSIM AL KHAJA, SEQUEIRA, 2006).

A tendência da prescrição ao longo do tempo mostrou um incremento significativo na prescrição de inibidores da ECA e beta bloqueadores no período compreendido entre 1990 a 2004 como se pode observar no gráfico 8 (STAFFORD, MONTI, FURBERG et al., 2008).

Gráfico 8. Tendência da prescrição anti-hipertensiva (1990-2004)

Fonte: Stafford, Monti, Furberg et al. (2008)

Segundo Barretto e colaboradores, a terapêutica prescrita para pacientes portadores de ICC em um hospital terciário da cidade de São Paulo foi: digoxina para 69% dos indivíduos, diuréticos para 85% e inibidores da ECA para 87% (BARRETTO, A. C. P. et al., 1997).

As vantagens da utilização dos inibidores da ECA consistem na sua eficácia em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes portadores de ICC (GARG, YUSUF, 1995) e IAM (PFEFFER, M. A. et al., 1992), reduzir riscos cardiovasculares em hipertensos (HANSSON, L. et al., 1999a; 1999b; WING, L. M. et al., 2003) e em hipertensos e diabéticos (TATTI, P. et al., 1998; ESTACIO, JEFFERS, HIATT, 1998; MESSERLI, GROSSMAN, GOLDBOURT, et al., 2001;).

Os inibidores da ECA também constituem a classe de medicamentos de maior importância comprovada em favorecer a evolução de pacientes com ICC desde a fase assintomática até a fase IV, tanto em relação à morbidade, como à mortalidade (GARG, YUSUF, 1995; SBC, 2002).

Esta classe de fármacos também promove proteção renal por reduzir a progressão da nefropatia em diabéticos com ou sem HAS (LEWIS E. J. et al., 1993; LEBOVITZ et al., 1994), são geralmente bem tolerados, melhorando a sensibilidade à insulina, não exercendo efeitos adversos nos perfis lipídicos (SALVETTI et al., 1994) e na função sexual (CROOG et al., 1998).

Os inibidores da ECA são medicamentos de escolha para o tratamento de HAS e ICC quando estas patologias estiverem associadas à Crise Renal da Esclerodermia, Cardiopatia Isquêmica, Insuficiência Renal, DM, Síndrome Metabólica e Obesidade (KAPLAN, 1992; RODRIGUES, 1998; SBC, 2002; BROWN, M. J., CRUICKSHANK, DOMINICZAK, 2003; GREEN G. B. et al., 2004, PLAVINICK, CANTONI, TAVARES, 2008).

O captopril e o enalapril foram escolhidos entre os demais inibidores da ECA para integrarem a RENAME por serem os primeiros medicamentos dessa classe lançados no mercado, o que lhes confere maior segurança em consequência do maior número de estudos sobre seus efeitos clínicos até a atualidade. Também são considerados outros critérios como eficácia, custo-efetividade e disponibilidade no mercado nacional (BRASIL, 2007b).

Em relação aos inibidores da ECA, a etnia pode interferir em sua efetividade, sendo atribuída menor resposta hipotensora nos pacientes negros quando comparados com aos brancos (BROWN, N. J., VAUGHAN, 1998; RIBEIRO, 2002). As diferenças na depuração renal (clearance) e no metabolismo da renina também representam uma possível causa para as diferenças entre indivíduos de raça negra e branca (CHRISTLIEB et al., 1968; SCHNEIDER, DAVIS, BAUMBER, 1970). Em alguns casos, essa classe de fármacos é contra-indicada, como por exemplo, gravidez, angioedema e patologia da artéria renal bilateral.

Através do presente estudo se pode observar que os usuários de inibidores da ECA do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP apresentam uma faixa etária média de 61 ± 14 (1-109) com predominância para o gênero feminino. As mulheres e os homens apresentaram faixa etária média de $61,75 \pm 13,89$ e $60,25 \pm 14,24$, respectivamente.

Os resultados também demonstraram que 93,79% dos usuários de inibidores da ECA apresentam idade igual ou superior a 40 anos e 55,45% são idosos (sessenta anos ou mais). O aumento da utilização dos inibidores da ECA com o

incremento progressivo da idade e a predominância do uso para o gênero feminino se repetiram para os grupos C, E e CE.

A utilização dos inibidores da ECA apresentou incremento com o aumento da idade, visto que essa classe de fármacos é utilizada para o tratamento de doenças crônicas como a HAS e a ICC, que surgem a partir da quarta década de vida. Esse resultado também pode ser explicado porque as taxas de prevalência das doenças crônicas como a HAS possuem tendência de aumento com a idade, sendo que as taxas de prevalência dessa patologia na população urbana adulta brasileira, em estudos selecionados, variam de 25% a 30% (PICCINI, VICTORA, 1994; KLEIN et al., 1995; TRINDADE et al., 1998; BARRETO, S. M. et al., 2001; FUCKS et al., 2004; GUS, FISCHMAN, MEDINA, 2002).

Sabe-se que pelo menos 60% dos idosos brasileiros são hipertensos (SBH, 2007c) e segundo uma pesquisa do Ministério da Saúde da saúde em 2002/2003 a percentagem de indivíduos que referiram ter diagnóstico de HAS em SP com mais de 25 anos foi para o gênero masculino de 24% e para o gênero feminino de 28%, sendo que 39% possuíam idade igual ou superior a quarenta anos (BRASIL, 2002-2003).

Assim como em outros estudos, observou-se que a maioria dos indivíduos que utilizam a classe dos inibidores da ECA é do gênero feminino, e apresentam idade média 1,5 significativamente superior a dos homens (SCHROETER et al., 2007). Tal fato pode ser justificado pelo número de mulheres (52%) ser superior ao número de homens (48%) no município de Ribeirão Preto comprovado pelo censo de 2000 (BRASIL, 2000).

Pode-se notar que as prescrições dos inibidores da ECA estão concentradas em indivíduos com idade superior a 55 anos, ao contrário das recomendações das diretrizes AB/CD da Sociedade Britânica de HAS de 2004, pois esta utiliza o fator idade com um determinante para recomendar os agentes anti-hipertensivos: A (inibidores da ECA e ARA-II) ou B (beta-bloqueadores) em pacientes com idade até 55 anos, e os agentes C (bloqueadores dos canais de cálcio) ou D (diuréticos) em pacientes com idade superior a 55 anos (WILLIAMS et al., 2004).

Entretanto, um estudo recente mostrou que enquanto os fármacos das classes 'A' e 'B' são mais efetivos para o tratamento da HAS em pacientes jovens, os fármacos C/D não são mais efetivos do que os fármacos A/B para o tratamento de pacientes com idade acima de 55 anos (MAHMUD, FEELY, 2007).

O potencial diabetogênico das antigas classes 'B' e 'D' (tiazídicos) conduz à contra-indicação da combinação de 'B' e 'D' em pacientes idosos e recomenda 'A' + 'C' + 'D' como terapia tripla padrão para a HAS resistente (BROWN, M. J., CRUICKSHANK, DOMINICZAK, 2003; WILLIAMS et al., 2004).

A frequência média de dispensação dos inibidores da ECA no período de estudo foi de $80,6\% \pm 20,8$ (8,5-100) e de 100% para um total de 3.323 (3,38%) indivíduos, com valores para o gênero feminino e masculino de $80,3\% \pm 20,94$ e $80,89 \pm 20,57$ respectivamente, não havendo diferença significativa entre as médias comparando os dois grupos. Com esse resultado estima-se uma aderência, isto é, o grau de coincidência entre a prescrição e o comportamento do paciente, é mais elevado do que a taxa de aderência mundial. Vale ressaltar que este trabalho monitorou apenas a dispensação dos medicamentos, mas não a sua utilização conforme mencionado anteriormente na metodologia do presente estudo.

Segundo ROE e colaboradores a aderência média ao tratamento farmacológico com os inibidores da ECA para o tratamento da ICC foi de 71% (ROE et al., 1999), enquanto que Busnello e colaboradores encontraram que 533 (54%) do total de 945 pacientes abandonaram o tratamento (BUSNELLO et al., 2001). Dado este que corresponde a assertiva da OMS que o grau de aderência ao tratamento de longo prazo de doenças crônicas pela população corresponde a 50%, sendo que em alguns países as taxas são até menores (SABATÉ, 2003).

A frequência média de dispensação foi similar entre captopril e enalapril, o que demonstra que o tipo de fármaco não alterou o seguimento ao tratamento. Este resultado diverge do resultado encontrado por ROE e colaboradores, o qual mostrou que a aderência ao tratamento foi maior entre os indivíduos que utilizaram captopril quando comparados aos que utilizaram enalapril para o tratamento da ICC. Este resultado foi explicado pela diferença na qualidade de vida associada com esses dois fármacos (ROE et al., 1999).

Não existe nenhuma razão importante que favoreça o uso de um inibidor da ECA sobre o outro, visto que todos eles bloqueiam efetivamente a conversão da Angiotensina I em Angiotensina II (eficácia clínica) e possuem indicações terapêuticas, perfis de efeitos adversos e contra-indicações semelhantes. Embora se saiba que os membros da mesma classe farmacológica compartilhem o mesmo mecanismo de ação, eles podem ter importantes diferenças clínicas em termos de eficácia e segurança (FURBERG, PITT, 2001).

O Quality-of-Life Hyperetension Study Group relatou que, o captopril pode ter um efeito mais favorável sobre a qualidade de vida de forma geral, percepção geral da saúde, estado de saúde, vitalidade, sono e controle emocional (TESTA et al., 1993; RIBEIRO, 2002; SBC, 2002).

O resultado da taxa de aderência acima de 50% comprova que existe o estímulo à adesão ao tratamento e que o esquema terapêutico instituído uma vez seguido, está contribuindo para manter a qualidade de vida dos usuários dos inibidores da ECA dispensados pelas unidades básicas e distritais de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP. Assim o Sistema de Saúde está cumprindo a sua missão e os pacientes obterão melhores resultados com o tratamento.

A utilização dos princípios ativos captopril e enalapril foi semelhante, do total de 9.560 indivíduos receberam prescrição dos inibidores da ECA, 4.452 (46,57%) utilizaram captopril, 4.373 (45,74%) enalapril e 735 (7,69%) os dois fármacos simultaneamente ou não. Enquanto que, o estudo de Visser e colaboradores mostrou que 904 (56,43%) pacientes receberam a prescrição de enalapril e 698 (44%) de captopril entre 1987 e 1989 (VISSER et al., 1995).

O captopril diferencia-se do enalapril por conter em sua estrutura química um grupo sulfidril o que lhe confere propriedades farmacocinéticas tais como, ser um fármaco ativo, possuir meia-vida curta; e propriedades farmacodinâmicas, tais como, potência, biodisponibilidade oral diminuída com a presença de alimento.

A ECA somática possui dois domínios homólogos, cada um contendo um sítio ativo. De acordo com a sua posição (N- ou C- terminal), esses domínios são denominados como N- ou C-terminal respectivamente (TOM, DENDORFER, DANSER et al., 2003). Esses domínios possuem atividade catalítica similar para a angiotensina I (JASPARD, WEI, ALHENC-GÉLAS, 1993). A potência inibitória do enaprilato para o domínio C da ECA é maior que o captopril, enquanto que o captopril é mais potente que o enaprilato para inibir o domínio N, isso ocorre porque os dois domínios ativos da ECA possuem diferença estrutural (WEI et al., 1992; PERICH, JACKSON, JOHNSTON, 1994; MICHAUD et al., 1997).

Também o grupo sulfidril confere ao captopril propriedades de proteção contra úlceras (SUSHMA et al., 1990; RAO, SATHIAMOORTHY, SATHIAMOORTHY, 1995; DAU, CHAUHAN, SHAHANI, 2000) e anti-oxidantes (BARTOSZ, M., KEDZIORA, BARTOSZ, G. 1997). Os modelos moleculares mostraram que o captopril liga-se ao sítio ativo da metaloproteinase. Comparado com outros agentes inibidores da ECA,

a estrutura compacta do captopril parece desempenhar a inibição quando ligado ao sítio ativo dessa enzima (YAMAMOTO, TAKAI, MIYAZAKI, 2008).

A prevalência da persistência da tosse é similar entre pacientes recebendo captopril ou enalapril (GOLDSZER, LILLY, SOLOMON, 1988) e segundo Visser e colaboradores, o odds ratio de exposição para o enalapril (2,3) foi mais elevado que para o captopril (1,8), porém, essa diferença é modesta (VISSER et al., 1995). Além disso, a pesquisa de Kalberg sobre a incidência da tosse induzida pela utilização dos inibidores da ECA evidenciou que os compostos menos lipofílicos, como o captopril e o enalapril, induzem essa reação adversa mais freqüentemente do que substâncias como o ramipril e o quinalapril (KARLBERG, 1993).

Além disso, Hirata e colaboradores relatam que a tosse induzida pelo enalapril é mediada pelo aumento da expressão dos receptores para a bradicinina tipo I (HIRATA, NABE, KOHNO, 2003) e conforme Quinto e colaboradores as respostas a essa cinina são maiores na presença do enaprilato, parecendo que este potencializa a sinalização da proteína G ativada pelo receptor da bradicinina tipo II (QUINTO et al., 2008).

Os pacientes hipertensos que receberam prescrição de enalapril tiveram menor freqüência de consultas médicas e menor risco para internações hospitalares quando comparados àqueles que receberam prescrição de captopril, o que sugere que os inibidores da ECA não são terapeuticamente equivalentes. Isso pode ser explicado devido ao fato do captopril ser prescrito para pacientes com HAS e/ou ICC em nível avançado e o enalapril para patologias em estágio inicial (GAVRAS, I., GAVRAS, H., 1983; IRVIN, VIAU, 1986; CASE, 1987; BOURGAULT et al., 1999).

Os resultados demonstraram que 9% dos pacientes no universo de 9.560 utilizam captopril e enalapril simultaneamente por um período superior a um mês, conduta esta contra-indicada pelas V Diretrizes Brasileiras de HAS (SBH, 2007c), II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da ICC (SBC, 2002), Sociedade Européia de Hipertensão-Sociedade Européia de Cardiologia (ESH-ESC, 2007) e das Diretrizes da Sociedade Britânica para o Tratamento da HAS (WILLIAMS et al., 2004), visto que as associações de anti-hipertensivos devem obedecer à premissa de não associar fármacos com mecanismos de ação similares (SBC, 2005; SBH, 2007c).

Esse resultado pode ser devido à dificuldade que existe na Atenção Primária em manter a continuidade do tratamento dos pacientes pelo mesmo médico,

podendo os mesmos virem a receber prescrições distintas para o tratamento de determinada patologia por diferentes profissionais. Para minimizar essa carência, torna-se necessário uma adequada comunicação entre profissional e paciente, registro completo dos dados e consulta acurada dos protocolos para se obterem as informações necessárias para a continuidade do tratamento pré-estabelecido, realizando os ajustes necessários.

Porém, em outro estudo não foi encontrado nenhum paciente utilizando dois ou mais inibidores da ECA. Este achado pode ser explicado pelo fato do instrumento de pesquisa ser uma ficha de seguimento farmacoterapêutico validada e os dados foram obtidos através de entrevista direta com o paciente sem ter acesso aos prontuários, podendo assim haver falhas na transmissão de informações. Outras possíveis explicações seria o fato do número da amostra (385) ser inferior ao do presente estudo (9.560) ou de existir maior controle no registro, prescrição e dispensação de fármacos pelo SUS do estado do Rio Grande do Sul (SCHROETER et al., 2007).

Quando através da coleta de dados observaram-se usuários que receberam a dispensação dos inibidores da ECA em um único mês, esses foram analisados à parte do total, formando o grupo denominado “dispensação única”, independente da quantidade de comprimidos recebidos pelo mesmo ou utilizados durante o mês devido à ausência dessa informação pela metodologia do presente estudo.

Portanto, a partir desses dados coletados pode-se observar a dispensação única dos inibidores da ECA para um total de 823 (8,6%) pacientes analisados. A idade média desses indivíduos que receberam captopril foi de 54 anos $\pm$ 18 (2-98) e a dose média de 63,8 $\pm$ 36,3 (12,5-200) mg/dia, não havendo diferença dessa média entre o gênero feminino e masculino. Enquanto que a idade média para os usuários de enalapril foi de 53 $\pm$ 17 (5-95) anos e a dose média de 19,8 $\pm$ 17 (5-95) mg/dia.

Portanto, quando comparados ao total de 9.560 indivíduos analisados neste estudo, os indivíduos que receberam apenas uma única dispensação dos inibidores da ECA apresentaram idade média inferior e não tiveram predominância de gênero. Também os valores de doses médias foram inferiores ao total de indivíduos que receberam a dose mantida de captopril, porém a dose média dispensada de enalapril foi similar e inferior aos indivíduos pertencentes aos grupos E e CE respectivamente.

A dispensação desses medicamentos em um único mês pode sugerir a sua indicação para o tratamento da crise hipertensiva, interrupção do tratamento ou

seguimento do tratamento em outra região. As diretrizes recomendam a utilização de enalapril 5-20 mg e captopril 6,25-25 mg para crise hipertensiva (FUCHS, F. D., WANNMACHER, FERREIRA, 2004; BRASIL, 2007; SBH, 2007c), logo os resultados obtidos neste estudo para esse grupo em particular mostra que o valor médio das doses de captopril e de enalapril estão acima e igual respectivamente ao recomendado pelas diretrizes.

As doses médias prescritas e mantidas de captopril foram de $70,4 \pm 36,9$ (12,5-225,0) mg/dia para o grupo C e de $69,4 \pm 35,1$ (12,5-200) mg/dia para o grupo CE e de enalapril foram de $19,6 \pm 9,9$ (5-100) mg/dia para o grupo E e de $23,1 \pm 10,8$ (5-60) mg/dia para o grupo CE.

Percebe-se que as doses de captopril mais freqüentemente prescritas foram de: 25, 50, 75, 100 e 150 mg/dia e as doses do enalapril foram de 10, 20 e 40 mg/dia para os grupos C e CE. Essas doses estão nos limites recomendados pelas diretrizes de HAS, além disso, observa-se que essas prescrições podem estar sendo norteadas pelas concentrações das formas farmacêuticas disponibilizadas pela SMS-RP.

Esses valores médios estão entre os limites, mínimo e máximo, preconizados pelas V Diretrizes Brasileiras de HAS (SBH, 2007c) e II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da ICC (SBC, 2002), sendo que a maioria recebeu a prescrição de 50 mg/dia de captopril e de 20 mg/dia de enalapril, o que corresponde aos valores da DDD para o primeiro fármaco, mas não para o segundo. As doses de captopril e de enalapril mínimas e máximas recomendadas para o tratamento da HAS estão demonstradas na tabela XXX.

Tabela XXX - Doses recomendadas de captopril e de enalapril para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica

TERAPIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	DOSE MÍNIMA (MG/DIA)	DOSE MÁXIMA (MG/DIA)	URGÊNCIA HIPERTENSIVA (MG/DIA)
Captopril	25	150	6,25-25
Enalapril	5	40	5 e 20
Enaprilato venoso	2,5	5	-

Fonte: Fuchs, Wannmacher, Ferreira (2004) Goodman, hardman, Limbird (2006); BRASIL (2007b) e SBH (2007c)

Enquanto que as doses preconizadas de captopril e de enalapril para o tratamento da ICC estão apresentadas na tabela XXXI.

Tabela XXXI - Doses recomendadas de captopril e de enalapril para o tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva

TERAPIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	DOSE INICIAL (MG/DIA)	DOSE DE SEGUIMENTO (MG/DIA)
Captopril	12,5	75-150
Enalapril	5	20

Fonte: Albert Einstein (2006); SBC (2002), BRASIL (2007b)

Para o tratamento da Cardiopatia Isquêmica recomenda-se a utilização de enalapril 5 e 20 mg/dia (BRASIL, 2007b). Assim, as doses dos inibidores da ECA recomendadas pelas diretrizes de HAS e de ICC (SBC, 2002; SBH, 2007c) para as suas indicações mais comuns, HAS, ICC e Cardiopatia isquêmica, estão entre 12,5-150 mg para o captopril e de 5-40 mg para o enalapril.

Barretto mostrou que as respectivas doses médias prescritas de captopril e enalapril para o tratamento da ICC foram respectivamente de 71,9 e 23,7 mg/dia, sendo que 13% dos pacientes não receberam o medicamento, 31% receberam a prescrição em doses consideradas inferiores às ideais e 56% na dosagem correta, considerando doses diárias adequadas a 75 mg de captopril e 20 mg de enalapril (BARRETTO, A. C. P. et al. 1997).

Embora não exista comprovação de que pequenas doses não sejam eficazes, há consenso para que a prescrição dessas sejam semelhantes às utilizadas nos grandes estudos multicêntricos como de 100 a 150 mg de captopril (PFEFFER, M. A. et al., 1992) e 20 a 40 mg de enalapril (THE SOLVD INVESTIGATORS, 1991; THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP, 1987). Estudos comparativos sobre o emprego de doses baixas e plenas documentam o maior benefício das últimas (PFEFFER, M. A. et al., 1992; PACHER et al., 1995; PACKER, R. et al., 1995).

Os resultados de outro estudo comprovam que a dose ótima de enalapril encontrada foi aquela $\geq$ 30 mg/dia, a qual é a maior do que aquelas avaliadas em testes clínicos de grande escala para o tratamento da ICC, Observou-se também que o benefício da dose de 40 mg para reduzir o risco de mortalidade (THE CONSENSUS TRAIL STUDY GROUP, 1987) foi maior do que aquele de 20 mg

(THE SOLVD INVESTIGATORS, 1991). Neste estudo a dose média prescrita do enalapril está abaixo do valor da dose ótima recomendada para esse fármaco.

Silva e colaboradores observaram que a dose diária prescrita de captopril foi de 92,1 mg/dia e de enalapril, 30,8 mg/dia. Vale ressaltar que as doses prescritas estavam abaixo das doses máximas preconizadas pelas diretrizes, por exemplo, o captopril situou-se na faixa dos 60%, enquanto que o enalapril foi prescrito na ordem de 30% em relação à dose máxima. Esses números demonstram que havia a possibilidade de ajuste de dose, pois nenhum dos medicamentos estava sendo indicado na dosagem máxima preconizada (SILVA, C. P. et al., 2007).

As evidências baseadas nas práticas clínicas mostram a necessidade de alcançar as doses alvos, as quais são efetivas na maioria dos testes para indicações específicas e são: captopril – 50 mg duas vezes a três vezes/dia e enalapril – 10 a 20 mg duas vezes ao dia (FURBERG, PITT, 2001).

No presente estudo evidenciou-se que aproximadamente 87,7% dos indivíduos do grupo C e 86,92% do grupo CE tiveram doses mantidas iguais ou superiores a 50 mg de captopril, enquanto que 0,12% do grupo C e 0,49% do grupo CE receberam a prescrição de dose mantida acima 150 mg desse fármaco, a qual consiste no valor máximo recomendado para o tratamento da HAS (SBH, 2007c).

As doses mantidas de 10 mg foram as mais prescritas para os indivíduos do grupo E (33,41%) e 10 mg e 40 mg para o grupo CE (20,95% e 22,05% respectivamente), enquanto que valores acima de 40 mg, dose máxima recomendada pelas diretrizes de HAS, foram observadas para 0,52% e 0,78% pacientes pertencentes a esses grupos respectivamente (SBH, 2007c), porém, não foram encontradas doses subterapêuticas prescritas.

Percebe-se que a dose inicial média prescrita está acima dos valores da DDD para o enalapril (10 mg) e para o captopril (50 mg) (WHO, 2008) e acima dos valores mínimos preconizadas pelas V Diretrizes Brasileiras de HAS (SBH, 2007c) e II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da ICC (SBC, 2002).

Observou-se também que 1.932, ou seja, 20,21 % do total de 9.560 pacientes analisados neste estudo tiveram seus esquemas terapêuticos dos inibidores da ECA alterados. Para o captopril esse valor médio de ambos os grupos C e CE foi de 19,39% e para o enalapril foi de 15,11 %, sendo que a maioria teve apenas uma alteração. Isso demonstra que a maioria dos pacientes não recebeu alteração

posológica dos inibidores da ECA nos esquemas terapêuticos e estes foram alterados no máximo quatro vezes.

Para os indivíduos que tiveram apenas uma alteração no esquema terapêutico, os valores das doses médias mínima e máxima prescritas foram respectivamente de $68,7 \pm 34,8$ / $88,9 \pm 38,8$ mg/dia e de $78,6 \pm 39$ / $92,8 \pm 48,3$ mg/dia para o grupo CE.

Percebe-se que para os pacientes do grupo C houve um incremento da dose correspondente ao aumento do número de alterações, enquanto no grupo CE houve uma redução.

Em relação aos indivíduos do grupo E que tiveram seus esquemas terapêuticos alterados uma vez, as doses médias mínima e máxima prescritas, foram respectivamente de $20,6 \pm 10,6$ / $27,1 \pm 11,7$ mg/dia, e para o grupo CE foram de $24 \pm 10,8$ / $26,4 \pm 11,3$ mg/dia. Também se observou um incremento da dose até a terceira alteração e uma redução na quarta.

De uma forma geral, a maioria dos indivíduos pertencentes aos grupos C, E e CE não tiveram nenhuma ou apenas uma alteração no esquema terapêutico.

Algumas recomendações importantes sobre a utilização do agente anti-hipertensivo consistem, entre outras, em iniciar com as doses menores efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente. Pois quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos a serem considerados em associação para os pacientes com HAS em estágios II e III os quais, na maioria das vezes, não respondem à monoterapia (WHO, 1999; SBH, 2007c).

A partir dos resultados desta pesquisa observou-se um acréscimo significativo do número médio de medicamentos utilizados com o incremento da faixa etária, sendo que 92,69% dos usuários utilizaram mais de um fármaco, 77,37% até seis e 13,88% receberam no mínimo a prescrição de dois medicamentos além dos inibidores da ECA. O número máximo de medicamentos utilizados, simultaneamente ou não, no período de um ano foi de 22 e a média prescrita por paciente foi de $4,36 \pm 3,3$.

A média do número de medicamentos dispensados além dos inibidores da ECA foram de cinco para o grupo C, quatro para o grupo E e seis para o grupo CE, assim os valores médios observados no presente estudo assemelham-se os resultados de outros estudos.

Achados da literatura mostram que as médias de fármacos prescritos por indivíduo foram de 3,2 e 3,24 (ROZENFELD, 2003; FLORES, MENGUE, 2005) e que mais de 80% dos idosos utilizaram no mínimo um medicamento diariamente e apenas 4% a 10% desses não fizeram uso de nenhum fármaco (TEIXEIRA, LEFÈVRE, 2001).

O estudo de Jorgensen e colaboradores na Suécia com 4.642 idosos evidenciou que 10,9% destes utilizavam apenas um medicamento e 12,8% mais de dez, com uma média de 4,3 medicamentos por idoso (JORGENSEN et al., 2001). Enquanto que em outro estudo, 85,71% dos pacientes entrevistados utilizavam mais de um medicamento (SCHROETER et al., 2007).

O fácil acesso a medicamentos e a baixa frequência do uso de recursos não farmacológicos para o manejo de problemas médicos contribui para este perfil (ROZENFELD, 2003).

Com relação à polifarmácia (administração diária de cinco medicamentos ou mais) o uso de vários medicamentos é um fator prejudicial na adesão. Segundo Blanski e Lenardt o principal fator que interferiu na adesão ao tratamento medicamentoso foi o uso concomitante de vários medicamentos, o que foi verificado em 33,3% pacientes (BLANSKI; LENARDT, 2005). No presente estudo apesar da maioria utilizar até seis medicamentos pode-se inferir que não houve influência desse fator na aderência dos pacientes, visto que esta apresentou resultados satisfatórios. Isto pode ser também porque não houve como determinar se o número de medicamentos utilizados no período de um ano foram usados simultaneamente ou não.

Além disso, a polifarmácia aumenta com a progressão da idade, fenômeno que pode ser explicado por uma série de fatores, incluindo aumento da morbidade (FLORES, MENGUE, 2005); além disso, estima-se que 23% da população brasileira, principalmente indivíduos com mais de 60 anos, consomem 60% da produção nacional de medicamentos (ROZENFELD, 2003). A adição de novos medicamentos à prescrição original aumenta a probabilidade de ocorrerem erros de administração (BLONDE, 2000).

Esta pesquisa constatou-se também que o número de pacientes que apresentam risco potencial de apresentar uma interação em potencial foi de 3.974 (41,57%), sendo que a maioria dos pacientes utilizou apenas um medicamento com risco de interação com os inibidores da ECA.

Os resultados deste estudo evidenciaram incremento da dose do inibidor da ECA em 1.247 indivíduos, destes, 579 (46,43%) utilizaram um ou mais medicamentos com potencial risco de interação, estes incluem:

a) antiinflamatórios (esteroidais e não-esteroidais) de uso contínuo como, prednisona, dexametasona, diclofenaco e AAS acima de 325 mg;

b) omeprazol, quando utilizado juntamente com o princípio ativo captopril, visto que os fármacos que alteram o pH gástrico podem reduzir a biodisponibilidade do captopril;

c) digoxina, carbonato de lítio e alopurinol, sendo que os inibidores da ECA podem aumentar os níveis plasmáticos da digoxina (captopril) e do lítio e ciclosporina, bem como as reações de hipersensibilidade ao alopurinol (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006).

Neste estudo, 28,28% pacientes utilizaram diclofenaco, 8,72% corticosteróides e 3,09% digoxina associada ao captopril e apenas 0,04% AAS acima de 300 mg.

Mais recentemente, uma grande atenção tem sido prestada às interações entre medicamentos anti-hipertensivos e antiinflamatórios, esteroidais e não-esteroidais. Estes podem provocar retenção de sódio e inibição das prostaglandinas vasodilatadoras, aumentando a PA e interferindo com os efeitos hipotensores (VAN ZWIETEN, 2003; SBH, 2007c).

Estudos recentes relataram aumento das concentrações séricas de digoxina durante a terapia com captopril (94 mg/dia por seis semanas) em pacientes portadores de ICC (CLELAND et al., 1984), porém, não com o enalapril (IRAZ et al. 2004).

Existe evidência de que a aspirina quando utilizada em dose diária de 80-100 mg previne a síntese de tromboxano A₂ pelas plaquetas enquanto que 325mg possui um significativo efeito inibitório sobre a síntese de prostaciclina vasodilatadoras (AHMED, 2002a).

A partir da análise de todos os medicamentos dispensados pode-se classificar 2.907 indivíduos desta pesquisa de acordo com o tratamento de HAS e/ou DM havendo uma predominância para ambas as patologias para o gênero feminino.

Como os registros do sistema Hygia Web não possuem a informação sobre o diagnóstico procurou-se sanar essa deficiência através da identificação das possíveis patologias em tratamento a partir dos medicamentos utilizados. Para isso,

recorreu-se as informações contidas na V Diretrizes Brasileiras de HAS (SBH, 2007c), II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da ICC (SBC, 2002), Sociedade Européia de Hipertensão-Sociedade Européia de Cardiologia (ESH-ESC, 2007), das Diretrizes da Sociedade Britânica para o Tratamento da HAS (WILLIAMS et al., 2004) e da ATC.

Os pacientes que utilizaram fármacos designados como anti-hipertensivos pela ATC, como metildopa e a clonidina, foram considerados com possível diagnóstico de HAS e os que são designados como agentes antidiabéticos, como a insulina e/ou metformina e/ou glibenclamida e/ou glicazida, como portadores de DM. Sendo que um paciente pode pertencer a mais de um grupo citado anteriormente, caso ele seja portador de mais de uma patologia.

A partir da análise de todos os medicamentos dispensados pode-se classificar apenas 2.907 (30,4%) do total de indivíduos que utilizaram os inibidores da ECA neste estudo para o tratamento para HAS e/ou DM havendo uma predominância de ambas as patologias para o gênero feminino. A partir dos medicamentos dispensados também foi possível identificar para esse total de 2.907 pacientes, no mínimo 540 estavam sob tratamento da HAS, 304 da HAS e do DM e 2.063 do DM e HAS e percebeu-se uma prevalência predominante para o gênero feminino no tratamento dessas patologias.

Os presentes resultados evidenciaram que 61,19% dos 3.927 pacientes diabéticos, valor este identificados por outro estudo em paralelo ao presente, utilizaram os inibidores da ECA entre março de 2006 e fevereiro de 2007 (GUIDONI, C. M., 2009). Portanto, os inibidores da ECA estão sendo prescritos de acordo com as recomendações das diretrizes de Diabetes Mellitus, em que a escolha dessa classe de anti-hipertensivos é de eleição para o tratamento da HAS em pacientes diabéticos (SBD, 2007).

Os dados apresentados por Esposti e colaboradores mostraram que o número de diabéticos usuários de inibidores da ECA era maior quando comparados àqueles que utilizavam outra classe de anti-hipertensivos. Observou-se também que 2,1% dos pacientes que utilizavam inibidores da ECA eram portadores de DM (ESPOSTI et al., 2002).

A prevalência global de HAS entre homens (26,6%) e mulheres (26,1%) insinua que o gênero não é um fator de risco para essa patologia, portanto, o resultado da predominância do gênero feminino sobre o masculino para o tratamento

da HAS pode ser explicada pelo fato do número de mulheres ser superior ao número de homens no município de Ribeirão Preto como dito anteriormente (BRASIL, 2007a) ou pelo fato das mulheres serem mais assíduas à assistência médica.

Quando utilizados apropriadamente, os medicamentos são considerados o recurso terapêutico mais custo-efetivos (MCISAAC et al., 1994), cabendo a Assistência Farmacêutica assegurar o uso racional dos mesmos. Para a execução das atividades relacionadas à AF, o processo avaliativo torna-se fundamental, pois fornece informações capazes de melhorar a intervenção ou na tomada de decisões, avaliando se esta deve continuar, ser modificada ou interrompida. As informações coletadas pelos EUM permitem 'retroalimentar' o ciclo da AF, possibilitando mudanças ou ajustes (MARIN et al., 2003).

A partir deste estudo percebeu-se que os usuários das unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto possuem uma frequência de retirado do medicamento ao tratamento superior ao encontrado na literatura, fato este que comprova a eficácia do modelo de dispensação da rede, demonstrando que o município favorece o acesso dos usuários aos medicamentos prescritos. Esse fato pode melhorar a aderência ao tratamento evitando assim futuras complicações e resultado na melhoria da qualidade de vida da população atendida.

Nesta pesquisa foi observou-se utilização similar dos princípios ativos captopril e enalapril, o que não justificaria a remoção de nenhum desses medicamentos da lista de padronização de medicamentos da SMS-RP.

Existe a necessidade de que os prescritores estejam sempre atualizados em relação às recomendações das diretrizes de HAS, DM e ICC sobre as doses mínimas e máximas desses fármacos, iniciando o tratamento com doses menores, fazendo os ajustes necessários até alcançar a dose ótima para cada tipo de paciente, levando em consideração sua idade e depuração renal e hepática.

Os resultados deste estudo farmacoepidemiológico fornecerão subsídios para que a Comissão de Farmácia e Terapêutica e a Divisão de Assistência Farmacêutica da SMS-RP avaliem os processos de seleção, programação, distribuição e dispensação desses medicamentos. Isso é possível a partir das informações sobre o perfil da população (distribuição por faixa etária e gênero), além das doses prescritas dos inibidores da ECA aos usuários do SUS.

6 CONCLUSÃO

***“Estamos aqui para beneficiar a humanidade e ser
uma bênção para a sociedade.” (Ellen G. White)***

- O total de 14.116 indivíduos usuários do SUS no Distrito Sanitário Oeste de Ribeirão Preto-SP receberam prescrição de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, desses, 9.560 (67,72%) utilizaram os inibidores da ECA, sendo que 4.452 (46,57%) utilizaram captopril, 4.373 (45,74%) enalapril e 735 (7,69%) os dois fármacos simultaneamente ou não;
- A idade média dos usuários foi de 61 ± 14 (1-109) anos e houve um aumento progressivo da utilização dos inibidores da ECA com o incremento da faixa etária. As mulheres apresentaram uma faixa etária média de $61,75 \text{ anos} \pm 13,89$ e os homens $60,25 \pm 14,24$ e houve predominância para o gênero feminino;
- Os usuários das unidades de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto possuem aderência ($80,6\% \pm 20,8$) ao tratamento farmacológico de doenças crônicas estimada pela frequência de dispensação dos medicamentos superior ao das taxas mundiais (50%);
- A dispensação única dos inibidores da ECA foi encontrada para 823 (8,6%). A idade média dos indivíduos que receberam dispensação única de captopril foi de 54 anos ± 18 (2-98) e a dose média de $63,8 \pm 36,3$ (12,5-200) e idade média para o grupo que utilizou enalapril foi de 53 anos e a dose média de $19,8 \pm 17$ (5-95) mg. Os valores dessas médias foram similares entre o gênero feminino e o masculino;
- As doses médias prescritas e mantidas de captopril foram de $70,4 \pm 36,9$ (12,5-225,0) mg/dia e de $69,4 \pm 35,1$ (12,5-200) mg/dia respectivamente nos grupos de C e CE;
- As doses médias prescritas e mantidas de enalapril foram de $19,6 \pm 9,9$ (5-100) mg/dia e de $23,1 \pm 10,8$ (5-60) mg/dia respectivamente para os indivíduos pertencentes aos grupos C e E;

- Aproximadamente 87,7% dos indivíduos do grupo C tiveram as doses médias prescritas e mantidas iguais ou superiores a 50 mg de captopril e cerca de 0,12% e 0,49% respectivamente nos grupos C e CE receberam a prescrição de doses mantidas acima 150 mg desse fármaco, dose máxima diária recomendada pelas diretrizes de HAS;
- A maioria (33,41%) dos pacientes que utilizaram apenas enalapril, recebeu a prescrição de dose mantida de 10 mg, enquanto que os pacientes pertencentes ao grupo CE, as doses médias prescritas e mantidas foram de 10 mg (20,95%) e 40 mg (22,05%). Para esses grupos respectivamente 0,52% e de 0,78% pacientes que receberam doses acima de 40 mg, dose máxima diária recomendada pelas diretrizes de HAS;
- Não foram encontradas doses subterapêuticas prescritas para nenhum dos grupos C, E e CE;
- O total de 1.932 (20,21%) pacientes analisados neste estudo tiveram seus esquemas terapêuticos dos inibidores da ECA alterados, sendo que a maioria teve apenas uma alteração;
- Aproximadamente 92,69% dos usuários utilizaram mais de um medicamento, 77,37% até seis medicamentos e 13,88% receberam no mínimo a prescrição de dois medicamentos além dos inibidores da ECA. O número máximo de medicamentos utilizados simultaneamente ou não no período de um ano foi de 22 e a média prescrita de medicamentos por paciente foi de $4,36 \pm 3,3$;
- A partir do número de medicamentos dispensados no período de estudo percebeu-se um acréscimo significativo do número médio de medicamentos utilizados com o aumento da faixa etária;
- O número de pacientes com risco potencial de apresentar uma interação medicamentosa foi de 3.974 (41,57%). A maioria dos pacientes (41,57%) utilizou apenas um medicamento com risco de interação com os inibidores da ECA;

- Observou-se um incremento da dose do inibidor da ECA em 1.247 indivíduos, destes, 579 (46,43%) pacientes utilizaram um ou mais medicamentos com potencial risco de interação medicamentosa. Aproximadamente 28,28% pacientes utilizaram diclofenaco, 8,72% corticosteróides e 3,09% digoxina associada ao captopril e apenas 0,04% AAS acima de 300 mg;
- Pode-se classificar apenas 2.907 (30,4%) do total de indivíduos que utilizaram os inibidores da ECA neste estudo de acordo com o tratamento para HAS e/ou DM havendo uma predominância de ambas as patologias para o gênero feminino. A partir dos medicamentos dispensados também foi possível identificar no mínimo 540 pacientes sob tratamento da HAS, 304 da HAS e do DM e 2.063 do DM e percebeu-se uma prevalência predominante para o gênero feminino dessas patologias;
- Conclui-se que os EUM são importantes para fornecerem informações atualizadas para direcionar a seleção e a programação de medicamentosos na fase inicial do Ciclo da Assistência Farmacêutica para atender as demandas sanitárias de cada município, priorizando dessa forma o uso racional de medicamentos.

7 REFERÊNCIAS

"A natureza honra os que são obedientes às suas leis." (Ellen G. White)

ACE INHIBITOR MYOCARDIAL INFARCTION COLLABORATIVE GROUP. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. **Circulation**, Baltimore, v. 97, n. 22 p. 2202-12, 1998.

ADULT MEDUCATION. **Chronic conditions and lack of symptoms**. Disponível em: <http://www.adultmeducation.com/ConditionRelatedFactors.html>. Acesso em 10 jun. 2008.

AHMED, A., Interaction Between Aspirin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Should They Be Used Together in Older Adults with Heart Failure? **J Am Geriatr Soc**, Malden, v. 50, n.7, p. 1293-6, 2002a. Supplement 4.

AHMED, A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? **JAGS**, Malden, v. 50, n.7, p. 1297-300, 2002b.

ALBERT EINSTEIN - HOSPITAL ISRAELITA. PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 2006. **Insuficiência Cardíaca**. Disponível em: http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/IC/Protocolo_Tratamento_Medicamentoso_IC.pdf. Acesso em: 29 maio 2008.

AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (ARA). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, United States, v. 23, n. 5, p. 581-90, 1980.

ATKINS, R. C.; BRIGANTI, E. M.; LEWIS, J. B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. **Am J Kidney Dis**, Philadelphia, v. 45, n.2, p. 281-7, 2005.

AUCH-SCHWELK, W., BOSSALLER, C., CLAUS, M. et al. ACE inhibitors are endothelium-dependent vasodilators of coronary arteries during submaximal stimulation with bradykinin. **Cardiovasc Res**, Oxford v. 27, n. 2, p. 312-7, 1993.

BARRETO, S. M. et al. Hipertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil. The Bambui Health and Ageing Study. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 77, n. 6, p. 576-81, 2001.

BARRETTO, A. C. P.; WAJNGARTEN, M., J. B. SERRO-AZUL et al. Tratamento Medicamentoso da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário de São Paulo. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 69, n. 6, p. 375-9, 1997.

BARTOSZ, M.; KEDZIORA, J.; BARTOSZ, G.. Antioxidant and prooxidant properties of captopril and enalapril. **Free Radic Biol Med**, New York, v. 23, n. 5, p. 729–35, 1997.

BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. **Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular**. São Paulo: Atheneu, 1999.

BERGER, B. A.; KRUEGER, K. P.; FELKEY, B. G. The pharmacist's role in treatment adherence. Part 1: Extent of the problem. **US Pharm**, United States, v. 11, p. 50-4, 2004.

BHoola, K. D.; FIGUEROA, C. D.; WORTHY, K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. **Pharmacol Rev**, Bethesda, v. 44, p. 1–80, 1992.

BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE (BIREME). **Atenção secundária à saúde**. Disponível em: http://www.bireme.br/php/decsws.php?lang=pt&tree_id=SP2.001.007&page=info. Acesso em 20 fev. 2007.

BLANSKI, C. R., LENARDT, M. H. A. Compreensão da terapêutica medicamentosa pelo idoso. **Nursing Journal of Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 26, n. 2, p. 137-281, 2005.

BLONDE, L. Removing Polytherapy. As a Barrier to Adherence. **Manag Care**, Carlstadt, v. 9, n. 9, p. S2-S6, 2000. Supplement.

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION (BPLTC). BULL, T.; NEAL, F.; PFEFFER, B.; M. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. **J Hypertens**, London, v. 25, n.5, p. 951–8, 2007.

BORGHI, C.; BACCHELLI, S.; ESPOSTI, D. D. et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. **Am J Hypertens**, New York, v. 12, n. 7, p. 665-72, 1999.

BOURGAULT, C.; ELSTEIN, E.; LE LORIER, J. et al. Reference-based pricing of prescription drugs: exploring the equivalence of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v. 161, n. 3, p. 255-60, 1999.

BRASIL. Lei Orgânica da Saúde n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, v. 128, n. 182, 20 set. 1990. Seção 1, s/p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Informática do SUS (DATASUS/MS) - **Censo Populacional de Ribeirão Preto**. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Política Nacional de Medicamentos (PNM) 2001**. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em: 31 maio 2007.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), e Instituto Nacional do Câncer (INCA): **Inquérito domiciliar de comportamentos de risco de morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis**. 2002-2003.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **SUS – 15 anos de implantação: desafios e propostas para sua consolidação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Informática do SUS (DATASUS/MS) -. **Hipertensão Arterial 2007a**. Disponível em: **Erro! A referência de hyperlink não é válida.**. Acesso em: 08 fev. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. 5 ed. 2007b.

BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L. et al. **Harrison Medicina Interna**. 16. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2006. 2 v.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFEE, S. J. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk**. 5. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

BROWN, M. J.; PALMER, C. R.; CASTAIGNE, A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). **Lancet**, London, v. 356, p. 366–72, 2000.

BROWN, M. J. Matching the right drug to the right patient in essential hypertension. **Heart**, London, v. 86, n.1, p. 113–20, 2001.

BROWN, M. J.; CRUICKSHANK, J. K., DOMINICZAK, A. F. et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. **J Hum Hypertens**, London, v. 17, n. 2, p. 81–6, 2003.

BROWN, N. J.; VAUGHAN, D. E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. **Circulation**, Baltimore, v. 97; p. 1411-20, 1998.

BUSNELLO, R. G.; MELCHIOR, R.; FACCIN, C. et al. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 76, n. 5, p. 349-51, 2001.

BUSS, P. M. A IX Conferência Nacional de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 297-300, 1991.

CANNON, P. J.; HASSAR, M.; CASE, D. B. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. **Medicine**, Baltimore, v. 53, p. 1-46, 1974.

CAREY, R. M., HOWELL, N. L., JIN, X.-H., and SIRAGY, H. M. Angiotensin type 2 receptormediated hypotension in angiotensin type 1 receptor-blocked rats. **Hypertension**, United States, v. 38, n. 6, p. 1272-7, 2001.

CARLOS, I. C. C. O sistema integral de assistência farmacêutica no Ceará. In: BONFIM, J.R.A., MERCUCCI, V. L. **A construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec e Sobravime, 1997. 107 p.

CARRETERO, O. A.; SCICLI, A. G. **The kallikrein–kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function**. 2. ed. New York: Raven Press Publishers, 1995.

CARVALHO, A. C. C.; SOUSA, J. M. A. Cardiopatia Isquêmica. **Rev Bras Hipertens**, São Paulo, v. 8, n. 3, 2001.

CASE, D. B. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors: Are they all alike? **J Clin Hypertens**, United States, v. 3, p. 243-56, 1987.

CHRISTLIEB, R. A. et al. Renin extraction by the human liver. **Proc Soc Exp Biol Med**, United States, v. 128, p. 822-3, 1968.

CLELAND, J. G. F., DARGIE, H. J., HODSMAN, G. P. et al. Interaction of digoxin and captopril. **Br J Clin Pharmacol**, England, v. 17, n. 2, 1984.

CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). **N Engl J Med**, Boston, v. 316, p. 1429-35, 1987.

CONVERSO, M. E. R.; LEOCÁDIO, P. L. L. F. Prevalência da hipertensão arterial e análise de seus fatores de risco nos núcleos de terceira idade de Presidente Prudente. **Rev Ciênc Ext**, São Paulo, v. 2, n. 1, p.13, 2005.

COOPER, M. E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. **Lancet**, London, v. 352, n. 9123, p. 213-9, 1998.

CROOG, S. H.; LEVINE, S.; SUDILOVSKY, A. et al. Sexual symptoms in hypertensive patients: a clinical trial of antihypertensive medications. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 148, n. 4, p. 788-94, 1988.

CURB, J. D. BORHANI, N. O., BLASZKOWSKI, T. P. et al. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. **JAMA**, Chicago, v. 253, n. 22, p. 3263-8, 1985.

DAHLOF, B., DEVEREUX, R. B., KJELDSEN, S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. **Lancet**, London, v. 359, n.9311, p. 995-1003, 2002.

DAU, H.; CHAUHAN, C. K.; SHAHANI, S. Study on the action of captopril: a sulfhydryl donor on rodent ulcer. **Indian J Pharmacol**, New Delhi, v. 32, p. 25-7, 2000.

DEARY, A. et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. **J Hypertens**, London, v. 20, p. 771-7, 2002.

DEZIL, C. M. A. Retrospective Study of Persistence With Single-Pill Combination Therapy Vs. Concurrent Two-Pill Therapy In Patients With Hypertension. **Manag Care**, Carlstadt, v. 9, (Suppl 9), p. 2-6, 2000.

EHLERS, M. R.; RIORDAN, J. F. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. **Biochemistry**, Washington, v. 28, n. 13, p. 5311-8, 1989.

ENDERLEIN, G. et al. Beziehungen des Körpergewichts zu Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen für Kohorten aus arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen (Relations of body weight on cardiovascular and cancer diseases from occupational cohorts for screening tests). **GMDS**. p. 616-20, 1994.

ENVIEROMENTAL HEALTH INVESTIGATIONS BLANCH (EHIB). **What is a descriptive study? 2001**. Disponível em: [study?http://www.ehib.org/faq.jsp?faq_key=42](http://www.ehib.org/faq.jsp?faq_key=42). Acesso em: 28 maio 2008.

ERDOS, E. G. (1990). Some old and some new ideas on kinin metabolism. **J. Cardiovasc Pharmacol**, United States, v. 15, p. S20-4, 1990. Supplement 6.

ESPOSTI, L. D.; ESPOSTI, E. D., STAT, G. V. et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. **Clin Ther**, United States, v. 24, n. 8, 2002.

ESTACIO, R. O.; JEFFERS, B. W.; HIATT, W. R. The effect of nisoldipine as compared to enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. **N Engl J Med**, Boston, v. 338, p. 645-52, 1998.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION - EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESH-ESC). Practice Guidelines For De Management Of Arterial Hypertension. **J Hypertens**, London, v. 25, p. 1751-62, 2007.

FLORES, L. M.; MENGUE, S. S. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 924-9, 2005.

FUCHS, F. D. Fármacos anti-hipertensivos. *In*: Fuchs, F. D., WANNMACHER, L., FERREIRA, M. B. C. (eds.). **Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p. 668-83.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ) -. **Coleção VIII Conferência Nacional de Saúde**. Disponível em: http://www.coc.fiocruz.br/areas/dad/guia_acervo/arq_pessoal/conferencia_nacional.htm. Acesso em 16 fev. 2007.

FURBERG, C. D.; PITT, B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? **J. Am. Coll. Cardiol**, United States, v. 37, p. 1456-60, 2001.

GARG, R.; YUSUF, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. **JAMA**, Chicago, v. 273, n. 18, 1995.

GAVRAS, I.; GAVRAS, H. Captopril and enalapril. **Ann Intern Med**, United States, v. 88, p. 556-7, 1983.

GAY, J. **Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Clinical Study Design and Methods Terminology**. Washington State University College of Veterinary Medicine, 1999. Disponível em: <http://www.vetmed.wsu.edu/courses-jmgay/GlossClinStudy.htm>. Acesso: 9 jul. 2008.

GIOIA, D.; JÚNIOR, M. A. R. Psicologia da saúde e o novo paradigma: novo paradigma? **Psicol teor prá**, São Paulo, v. 3, n.1, p. 35-42, 2001.

GOLDSZER, R. C., LILLY, L. S., SOLOMON, H. S. Prevalence of ACE Inhibitor-associated cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. **Am J Med**, United States, v. 85, p. 887, 1988.

GOODMAN, L. S.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006. 1.647p.

GRAEF, J. W. **Manual of pediatric therapeutics**. 6. ed. Department of Medicine Children's Hospital. New York: Lippincott - Raven, 1997. 643 p.

GREEN, A.; ROSS, D.; MIRZOEV, T. Primary Health Care and England: The coming of age of Alma Ata? **Health Policy**, Ireland, v. 80, p. 11–31, 2007.

GREEN, G. B. et al. Therapeutic Considerations. **Manual of medical therapeutics - the Washington manual**. 31. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

GUIDONI, C. M. Estudo da utilização de medicamentos em usuários portadores de diabetes mellitus atendidos pelo Sistema Único de Saúde. São Paulo, 2009. 160 p. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo.

GUS, I.; FISCHMAN, A.; MEDINA, C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 78, n. 5, p. 478-90, 2002.

GUS, I.; HARZHEIM, E.; ZASLAVSKY, C. et al. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 83, n. 5, p. 429-33, 2004.

HANSSON, L.; ZANCHETTI, A.; CARRUTHERS, S. G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. **Lancet**, London, v. 351, n. 9118, p. 1755–62, 1998.

HANSSON, L.; LINDHOLM, L. H.; EKBOM, T., et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. **Lancet**, London, v. 354, p. 1751–6, 1999a.

HANSSON, L., LINDHOLM, L. H., NISKANEN, L. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. **Lancet**, London, v. 353, p. 611–6, 1999b.

HANSSON, L.; HEDNER, T.; LUND-JOHANSEN, P. et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and alpha-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. **Lancet**, London, v. 356, n. 9227, p. 359–65, 2000.

HAYNES, R. B. A critical review of the 'determinants' of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett DL, Haynes RB, eds. **Compliance with therapeutic regimens**. Baltimore: Johns Hopkins University Press; p. 26-39, 1976.

HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS (HOPE). Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. **Lancet**, London, v. 355, n. 9200, p. 253-59, 2000.

HECKER, M.; PÖRSTI, I.; BARA, A. T. et al. Potentiation by ACE inhibitors of the dilator response to bradykinin in the coronary microcirculation: interaction at the receptor level. **Br J Pharmacol**, Hampshire, v. 111, n. 1, p. 238-44, 1994a.

HECKER, M.; PÖRSTI, I.; BUSSE, R. Mechanisms involved in the angiotensin II-independent hypotensive action of ACE inhibitors. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 27, n. 8, p. 1917-21, 1994b.

HEMELS, M. E. H.; BENNETT, H. A.; BONARI, L. et al. HOPE study impact on ACE inhibitors use. **Ann Pharmacother**, United States, v. 37, n. 5, p. 640-5, 2003.

HIRATA, R.; NABE, T.; KOHNO, S. Augmentation of spontaneous cough by enalapril through up-regulation of bradykinin B₁ receptors in guinea pigs. **Eur J Pharmacol**, Netherlands, v. 474, n. 2-3, p. 255–60, 2003.

IGNJATOVIC, T.; TAN, F.; BROVKOVYCH, V. et al. Activation of bradykinin B₁ receptor by ACE inhibitors. **Int Immunopharmacol**, Netherlands v. 2, p. 1787-93, 2002.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). A manpower policy for primary health care. **IOM Publication**, Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1978.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Doenças crônicas atingem quase um terço da população brasileira 2003**. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=370&id_pagina=1. Acesso em: 18 fev. 2007.

IRAZ, M.; KURCER, Z.; ÖZDEMİR, R. et al. Comparative effects of losartan and enalapril on serum digoxin levels in patients with congestive heart failure. **Eur J Gen Med**, Turkey, v. 1, n. 3, p. 12-15, 2004.

IRVIN, J. D.; VIAU, J. M. Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. **Am J Med**, New York, p. 46-50, 1986. Supplement 4C.

IV BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 82, p. 7-22, 2004. Suppl 4.

IZIQUE, C. **Nova arma contra a hipertensão arterial. Impressa em 2001.** Disponível em: www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=1257&bd=1&pg=1&lg=-35k – Acesso em: 1 jul. 2008.

JASPARD, E., WEI, L., ALHENC-GÉLAS, F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II): studies with bradykinin and other natural peptides. **J Biol Chem**, United States, v. 268, p. 9498–9503, 1993.

JASSIM AL KHAJA, K. A.; SEQUEIRA, R. P. Pharmacoepidemiology of antihypertensive drugs in primary care setting of Bahrain between 1998 and 2000. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, England, v. 15, n.10, p. 741–8, 2006.

JORGENSEN, T.; JOHANSSON, S.; KENNERFALK, A. et al. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. **Ann of Pharmacother**, v. 35, n. 9, p. 1004-9, 2001.

KAI, H.; IKEDA, H.; YASUKAWA, H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 32, n. 2, p. 368–72, 1998.

KAPLAN, N. M. Management of hypertension. **Disease-a-Month**. Dallas, p. 774-839, 1992.

KARLBERG, B. E. Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. **J Hypertens**, London, v.11, p. S49-S52, 1993. Supplement 3.

KATARZYNA, K-M; KRZYSZTOF J, F.; ADRIAN, G. et al. Current possibilities of ACE inhibitor and ARB combination in arterial hypertension and its complications. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, England, v. 6, n. 5, p.759-71, 2008.

KIM, H. M.; SHIN, D. R.; YOO, O. J. et al. Crystal structure of Drosophila angiotensin I-converting enzyme bound to captopril and lisinopril. **FEBS Lett**, Amsterdam, v. 538, n. 1-3, p. 65-70, 2003.

KLEIN, C. H.; SILVA, N. A. de S.; NOGUEIRA, A. da R. et al. Arterial hypertension in Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brazil. II.prevalence. **Cad de Saúde Pública**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 389-94, 1995.

KNUIMAN, M. W. DIVITINI, M. L., WELBORN, T. A. et al. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. **Ann Epidemiol**, New York, v. 6, n. 3, p. 188-94, 1996.

KRUEGER, K. P.; FELKEY, B. G.; BERGER, B. A. Improving adherence and persistence: a review and assessment of interventions and description of steps toward a national adherence initiative. **J Am Pharm Assoc**, United States, v. 43, p. 668-79, 2003.

KRUEGER, K. P.; BERGER, B. A.; FELKEY, B. Appendix A. Theories used in adherence research and practice. In: **Medication adherence and persistence**. In: National Quality Forum. Improving use of prescription medications: a national action plan. Washington, DC: National Quality Forum, 2005a. Appendix D. p. D-A1-A8.

KRUEGER, K. P.; BERGER, B. A.; FELKEY, B. Medication adherence and persistence. In: National Quality Forum. **Improving use of prescription medications: a national action plan**. Washington, DC: National Quality Forum, 2005b. Appendix D. p. D1-D41.

LACOURCIERE, Y. et al. Effects of modulators of the reninangiotensin-aldosterone system on cough. Losartan Cough Study Group. **J Hypertens**, London, v. 12, p. 1387-93, 1994.

LEBOVITZ, H. E.; WIEGMANN, T. B.; CNAAN, A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. **Kidney Int**, United States, v. 45, p. S150-S5, 1994. Supplement.

LEWIS, E. J.; HUNSICKER, L. G.; BAIN, R. P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. **N Engl J Med**, Boston, v. 329, p.1456–562, 1993.

LEWIS, E. J.; HUNSICKER, L. G.; CLARKE, W. R. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Engl J Med**, Boston, v. 345, n.12, p. 851–60, 2001.

LINDHOLM, L. H.; IBSEN, H., DAHLOF, B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. **Lancet**, London, p. 359, v. 1004–10, 2002.

MACIEL, P. **Tipos de desenhos (estudos) em pesquisa epidemiológica**. Disponível em: www.maciell.med.br/mestrado/Aulas/Epidemiologia/2-3.ppt. Acesso em: 29 maio 2008.

MAHMUD, A.; FEELY, J. Choice of First Antihypertensive: Simple as ABCD? **Am J Hypertens**, New York, v. 20, p. 923–7, 2007.

MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH (MSH). **Manging Drug Supply**. 2. ed. Connecticut: Kumarian Press, 1997.

MANCIA, G.; CO-CHAIRPERSON; BACKER, G. DE, et al. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology (ESH-EHC). Practice guidelines for the management of arterial hypertension. **J Hypertens**, London, v. 25, p. 1751–62, 2007.

MANCINI, G. B. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. **Circulation**, Baltimore, v. 94, p. 258-65, 1996.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. et al. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 334 p.

MATERSON, B. J.; REDA, D. J.; CUSHMANET, W. C. et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. **New Engl J Med**, United States, v. 328, n. 13, p. 914–21, 1993.

MATOS, A. C., LADEIA, A. M. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 81, n. 3, p. 297-302, 2003.

MCISAAC, W. et al. Reflexions on a month in the life of the Ontario Drug Benefit Plan. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v. 150, n.7, p. 473-7, 1994.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. MRC trial of treatment of hypertension: principal results. **BMJ**, London, v. 291, n. 6488, p. 97–104, 1985.

MEDICINA baseada em evidências (MBE). Disponível em: www.famema.br/uec/mbe.ppt. Acesso em: 28 maio 2008.

MESSERLI, F. H.; GROSSMAN, E.; GOLDBOURT, U. Antihypertensive therapy in diabetic hypertensive patients. **Am J Hyperten**, New York, v. 14, n. 5, p. 12S–6S, 2001. Supplement.

MICHAUD, A.; WILLIAMS, T. A.; CHAUVET, M-T. et al. Substrate dependence of angiotensin I-converting enzyme inhibition: captopril displays a partial selectivity for inhibition of *N*-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline hydrolysis compared with that of angiotensin I. **Mol Pharmacol**, Baltimore, v. 51, n. 6, p. 1070 –6, 1997.

MOGENSEN, C. E.; KEANE, W. F., BENNETT, P. H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. **Lancet**, London, v. 346, n. 8982, p. 1080–4, 1995.

MOORE, A. F., HEIDERSTADT, N. T., HUANG, E. et al. Selective inhibition of the renal angiotensin type 2 receptor increases blood pressure in conscious rats. **Hypertension**. Philadelphia, v. 37, n. 5, p.1285-91, 2001.

NATIONAL COUNCIL ON PATIENT INFORMATION AND EDUCATION (NCPIE). Prescription Medication Compliance: A Review of the Baseline of Knowledge. Washington, DC: Author, 1995.

NEAL, B.; MACMAHON, S.; MACMAHON N. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. **Lancet**, London, v. 355, n. 9246, p. 1955-64, 2000.

NICHOLS, G.; POIRIER, S. Optimizing adherence to Pharmaceutical Care Plans. **J Am Pharm Assoc**, United States, v. 40, n. 4, p. 475-85, 2000.

OIGMAN, W. Tratamento farmacológico da hipertensão arterial essencial. Medicina, Ribeirão Preto, **Simpósio: Hipertensão**. v. 29, p. 244-9, 1996.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS – 4. Selección de Medicamentos Esenciales**. Ginebra: OMS, 2002.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE NO BRASIL (OPAS/OMS). Representação Brasil. **Prevenção e controle da Hipertensão Arterial. 2007**. Disponível em: <http://www.opas.org.br>. Acesso em: 08 fev. 2007.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N Engl J Med**, Boston, v. 353, p. 487-97, 2005.

PACHER, R.; GLOBITS, S.; BLIGHER-KLEIN, J. R. et al. - Clinical and neurohumoral response of patients with severe congestive heart failure treated with two different captopril dosages. **Eur Heart J**, England, v. 14, p. 273-8, 1993.

PACKER, R.; STANECK, B.; BERGER, E. et al. - Low vs high dose in severe heart failure. **Circulation**, Baltimore, v. 92, p. 667, 1995. Supplement 1.

PARVING, H-H.; LEHNERT, H.; BROCHNER-MORTENSEN, J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. **N Engl J Med**, Boston, v. 345, p. 870–8, 2001.

PENN, H.; HOWIE, A. J.; KINGDON, E. J. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. **Q J Med**, Oxford, v. 100, n. 8, p. 485–94, 2007.

PERICH, R. B.; JACKSON, B.; JOHNSTON C. I. Structural constraints of inhibitors for binding at two active sites on somatic angiotensin converting enzyme. **Eur J Pharmacol**, Netherlands, v. 266, p. 201–11, 1994.

PFEFFER, M. A.; BRAUNWALD, E.; MOYE, L. A. et al. - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the survival and ventricular enlargement trial (SAVE). **N Engl J Med**, Boston, v. 327, p. 669-77, 1992.

PICCINI, R. X.; VICTORA, C. G. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. **Rev de Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 261-7, 1994.

PLAVNIK, F. L.; CANTONI, E.; TAVARES, R. A. Sociedade Brasileira de Nefropatia (SBN). **Tratamento da hipertensão arterial**. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/capitulos/capitulo2.doc>. Acesso em: 12 jun. 2008.

PROGRESS COLLABORATIVE GROUP. Randomized Trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. **Lancet**, London, v. 35, n. 9287, p.1033-41, 2001.

PSATY, B. M.; SMITH, N. L.; SISCOVICK, D. S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as firstline agents. A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 277, p. 739-45, 1977.

QUINTO, B. M. R.; ANDRADE, M. C. C. de; RONCHI, F. A. et al. Expression of angiotensin I-converting enzymes and bradykinin B2 receptors in mouse inner medullary-collecting duct cells. **Int Immunopharmacol**, Netherlands, v. 8, 254-60, 2008.

RAO, S. P.; SATHIAMOORTHY, A.; SATHIAMOORTHY, S. S. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on gastric ulcer production in pylorus ligated rats. **Indian J Physiol Pharmacol**, New Delhi, v. 36, p. 296-8, 1995.

RED, A. **Renin-angiotensin-aldosterone system**. 2006. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensin#Angiotensin_I. Acesso em: 20 nov. 2007.

RIBEIRO, J. M. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, São Paulo, v. 5, n. 2, 2002.

RODRIGUES, G. C. **Manual Práctico para el manejo de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes em la consulta de Atención Primaria**. Madrid: IM&C, 1998.

ROE, C. M.; MOTHERAL, B. R.; TEITELBAUM, F. et al.. Angiotensin-converting enzyme inhibitor compliance and dosing among patients with heart failure. **Am Heart J**, United States, v. 138, n. 5, 1999.

ROZENFELD, S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 717-24, 2003.

RUDD, P. Clinicians and patients with hypertension: Unsettled issues about compliance. **Am Heart J**, United States, v. 130, p. 572-9, 1995.

SABATE, E., ed. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva, World Health Organization (WHO), 2003.

SAGNELLA, G. A. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? **J Hum Hypertens**, London, v. 15, p. 17–25, 2001.

SALVETTI, A.; ARGENIO, G. F.; BORGI, G. et al. **Management of hypertension and metabolic disorders**. In *Metabolic Aspect of Hypertension*, Kaplan NM (ed.). London: Science Press Ltd, 1994.

SANTOS, A. R.; GARRIDO, D.; CASSALTER, R. et al. Hypertension detection and control in a primary care setting in Buenos Aires. **AJH**, New York, v. 18, n. 5, parte 2, 2005.

SCHNEIDER, E. G.; DAVIS, J. O.; BAUMBER, J. S. The hepatic metabolism of renin and aldosterone: a review with new observations on the hepatic clearance of renin. **Cir Res**, Philadelphia, v. 27, n.1, p. 175–83, 1970. Supplement 1.

SCHROETER, G.; TROMBETTA, T.; FAGGIANI, F. T. et al., Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 14-9, 2007.

SCUTCHFIELD, F. D.; PATRICK, K. Public health systems research the new kid on the block. **Am J Prev Med**, Netherlands v. 32, n. 2, p. 173-4, 2007.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SANTA CATARINA (SSESC). **Estratégia do Programa Saúde da Família - PSF e Programa de Agentes Comunitários - PACS no Estado de Santa Catarina.** Disponível em: www.saude.sc.gov.br/PSF/Textos. Acesso em: 16 fev. 2007.

SECRETARIA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO-SP (SMS-RP). Divisão de Farmácia e Apoio Diagnóstico. **Medicamentos padronizados pela prefeitura municipal de Ribeirão Preto.** 2006/2007.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO-SP (SMS-RP). **Distribuição de unidades de saúde do município de Ribeirão Preto, segundo população por área distrital – 2005.** Disponível em: www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssauade/vigilancia/vigep/dengue/i16planocont.pdf. Acesso em: jun. 2008.

SHEP-COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). **JAMA**, Chicago, v. 265, n. 24, p. 3255–64, 1991.

SHI, L.; STARFIELD, B.; POLITZER, R. et al. Primary care, self-rated health, and reductions in social disparities in health. **Health Serv Res**, Oxford, v. 37, n. 3, p. 529–50, 2002.

SICA, D. A.; GEHR, T. W. B. ACE inhibitors: current consideration in their use. **J Clin Hypertens**, United States, v. 1, p. 218–30, 1999.

SILVA, C. A. Inibidores endógenos das vasoceptidades (Evasins): parâmetros farmacocinéticos em camundongos, distribuição e expressão no cérebro da serpente Bothrops jararaca. **São Paulo**: [s.n], 2004. 199 p.

SILVA, C. P.; BACAL, F.; PIRES, P. V. et al. Perfil do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Era dos Betabloqueadores. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 88, n. 4, p. 475–9, 2007.

SKOLNIK, N. S.; BECK, J. D.; CLARK, M. Combination antihypertensive drugs: recommendations for use. **Am Fam Physician**, Kansas, v. 61, n. 10, p. 3049–56, 2000.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN (SEH). **Estudios observacionales 2001**. Disponível em: <http://www.seh-lelha.org/observacio.htm>. Acesso em: 28 maio 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (GEIC). Departamento de Cardiologia Clínica da SBC (SBC/DCC). Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 79, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 84, p.1-28, 2005. Supplement.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Consenso Brasileiro de Diabetes 2002**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2006. **Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH). **A OMS alerta hipertensos**. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/imprensa/>. Acesso em: 18 fev. 2007a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH). **A hipertensão em números**. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/imprensa/>. Acesso em: 12 fev. 2007b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH). V Diretrizes de Hipertensão Arterial 2006. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 89, n. 3, 2007c.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO (SOCRJ). I Consenso Sobre Manejo Terapêutico da Insuficiência Cardíaca da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. **Insuficiência Cardíaca: Definição**. Rev SOCERJ, Rio de Janeiro, p. 1-27, 1998. Suplemento.

STAFFORD, R. S.; MONTI, V.; FURBERG, C. D. et al. Long-Term and Short-Term Changes in Antihypertensive Prescribing by Office-Based Physicians in the United States, **Hypertension**, Philadelphia, v. 48, n. 2, p. 213-8, 2006.

STARFIELD, B.; SHI, L.; MACINKO, J. Contribution of primary care to health systems and health. **Milbank Q**, Oxford, v. 83, n. 3, p. 457-502, 2005.

STASSEN, J. Á.; FAGARD, R.; THIJS, L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (SYST-EUR). **Lancet**, London, v. 350, n. 9080, p. 757-64, 1997.

STEEN, V. D.; COSTANTINO, J. P.; SHAPIRO, A. P. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. **Ann Intern Med**, v. 113, p. 352-7, 1990.

STEEN, V. D.; MEDSGER, T. A. long-term outcomes of scleroderma renal crisis. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 133, n. 8, p. 600-3, 2000.

SUSHMA, A. B.; JOAQUIM, S. P.; SHANTA, S. H. et al. Effect of captopril on oxyphenbutazone and ethanol induced gastric lesions in rats. **Euro J Pharmacol**, GOA, v. 177, v.1-2, p. 87-90, 1990.

TABOR, P. A.; LOPEZ, D. A. Comply with us: improving medication adherence. **J Pharm Pract**, United States, v. 17, n. 3, p. 167-81, 2004.

TATTI, P.; PAHOR, M.; BYINGTON, R. P. et al. Outcomes results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. **Diabetes Care**, United States, v. 21, p. 597-603, 1998.

TEIXEIRA, J. J.; LEFÈVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n.2, p. 207-13, 2001.

TESTA, M. A.; ANDERSON, R. B.; NACKLEY, J. F. et al. Captopril, Enalapril, and Quality of Life. **N. Engl. J. Med**, Boston, v. 329, n. 7, p. 505-7, 1993.

THE CONSENSUS TRAIL STUDY GROUP - Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). **N Engl J Med**, Boston, v. 316, p. 1429-35, 1987.

THE SOLVD INVESTIGATORS - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. **N Engl J Med**, Boston, v. 325, p. 293-302, 1991.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J-R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J-R; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais**. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco, 1989.

TOM, B.; DENDORFER, A.; DANSER, A. H. Bradykinin, angiotensin-(1-7), and ACE inhibitors: how do they interact? **Int J Biochem Cell Biol**, Netherlands, v. 35, p. 792-801, 2003.

TRINDADE, I. S.; HEINECK, G.; MACHADO, J. R. et al. Prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica na População Urbana de Passo Fundo (RS). **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 71, n. 2, p. 127-30, 1998.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS). Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. **BMJ**. London, v. 317, p. 703-20, 1998.

VAN ZWIETEN, P. A. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. **Newsletter**, v. 4, n. 17, 2003.

VISSER, L. E.; STRICKER, B. H. CH.; VAN DER VELDEN, J. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. **J Clin Epidemiol**, Oxford, v. 48, n. 6, p. 851-7, 1995.

WEI, L. ; CLAUSER, E.; ALHENC-GELAS, F. et al. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. **Biol Chem**, Germany, v. 267, n. 19, p. 13398-405, 1992.

WERTHEIMER, A. I.; ANDREWS, K. B. An overview of pharmacoepidemiology. **Pharmacy World & Science**, Netherlands v. 17, n. 3, p. 61-75, 1995.

WHITWORTH, J. A. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. **J Hypertens**, London, v. 21, n. 11, p. 1983-92, 2003.

WILLIAMS, B.; POULTER N. R.; BROWN M. J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management (BHS IV). **J Hum Hypertens**, London, v. 18, p. 139-185, 2004.

WING, L. M.; REID, C.; RYAN. P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. **N Engl J Med**, Boston, v. 348, p. 583–92, 2003.

WOLF-MAIER, K. ; COOPER, R. S.; KRAMER, H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. **Hypertension**, Philadelphia, v. 43, n.1, p. 10–7, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 1978 (WHO). **Declaration of Alma-Ata**: Alma-Ata, USSR, 6–12. Disponível em: www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf. Acesso em: 12 fev. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. **Guidelines for ATC classification**. Oslo, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Society of Hypertension (ISH) Guidelines for the Management of Hypertension. **J Hypertens**, London, v. 17, p. 51–83, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ATC/DDD Index 2008**. Disponível em <http://www.whocc.no/atcddd/>. Acesso em: 31 maio 2008.

WORLD ORGANIZATION OF FAMILY DOCTORS; 2002 (WONCA). **The european definition of general practice**. Disponível em: www.woncaeurope.org/.../European%20Definition%20of%20family%20medicine/Definition%202nd%20ed%20005.pdf. Acesso em: 1 mar. 2007.

WRIGHT, J. M.; LEE, C-H.; CHAMBER, G. K. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. **CMAJ**, Ottawa, v. 161, n. 1, p. 25–32, 1999.

YAMAMOTO, D.; TAKAI, S.; MIYAZAKI, M. Inhibitory profiles of captopril on matrix metalloproteinase-9 activity. **Eur J Pharmacol**, Netherlands, v. 588, p. 277–9, 2008.

YUSUF, S.; SLEIGHT, P.; POGUE, J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med**, Boston, v. 342, n. 3, p. 145-53, 2000.

ZEEUW, D.; REMUZZI, G.; PARVING, H. H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. **Kidney Int**, Malden, v. 65, n.6, p. 2309-20, 2004.

ZUANETTI, G.; LATINI, R.; MAGGIONI, A. P., et al. Effect of the ACE Inhibitor Lisinopril on Mortality in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction. **Circulation**, Baltimore, v. 96, n. 12, p. 4239-45, 1997.

ANEXOS

***“O segredo do êxito está na união do poder divino
com o esforço humano.” (Ellen G. White)***

ANEXO A – Documento comprobatório da aprovação deste estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

CENTRO DE SAÚDE ESCOLA

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

Telefone PABX: (016) 633-2331 / 4480 - FAX: (016) 633-2331

Rua Terezina, 590 - CEP 14055-370 - Ribeirão Preto - SP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE SAÚDE ESCOLA DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-CSE-FMRP-USP.

Of. Nº127/07/COORD./CEP-CSE-FMRP-USP.14.03.2007

Senhor Professor,

Temos a grata satisfação de comunicar que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em sua 57ª reunião ordinária, realizada em 13 de março de 2007, analisou e apreciou o parecer do Relator, referente ao projeto de pesquisa intitulado: **Análise e validação do impacto farmacoeconômico da implantação de atenção farmacêutica em Unidades Básicas de Saúde**, protocolo nº 217/CEP-CSE-FMRP-USP, que tem como pesquisador responsável V.Sª e a colaboração dos Professores Doutores Francisco Anuatti, Leonardo R. Pereira, Maria do Carmo G.G. Caccia-Bava, Maria José Bistafa Pereira, Roni Cleber Bonizio, Vinícios Aversani Martins e Walter Belhujo Junior, foi **APROVADO**.

Lembramos que em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado a este CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados.

No ensejo, renovamos os votos de estima e consideração, despedimo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Laércio Joel Franco
Coordenador do CEP/CSE-FMRP-USP

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Osvaldo de Freitas
Docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto-USP

OLIVERA, C. M. X. **Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP.** 2009. 134f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

ERRATA

Folha	Parágrafo/linha	Onde se lê	Leia-se
viii	1/1	Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são uma classe	Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são uma classe
viii	1/27	Além disso, 20,21% dos pacientes	Além disso, 20,36% dos pacientes
viii	1/32	interação medicamentosa foi de 3.97	interação medicamentosa foi de 3.974
ix	1/1	The angiotensin-converting enzyme inhibitors is a class of drugs	The angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) is a class of drugs
ix	1/4	National Essential Drugs	National List Essential Drugs
ix	1/23	20,21% of patients analyzed	20,36% of patients analyzed
ix	1/27	a potential drug interaction was 3,97	a potential drug interaction was 3,974

xiv		tabela XXVI, interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina ...67	interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (9.560)...67
3	5/5	e compreende três vertentes: os estudos da utilização dos medicamentos, a farmacovigilância e a farmacoeconomia	e compreende três vertentes: os EUM, a farmacovigilância e a farmacoeconomia
4	4/2	ciclo da Assistência Farmacêutica (AF)	ciclo da Assistência Farmacêutica
4	5/6	O ciclo da AF	O ciclo da Assistência Farmacêutica
14	2/4	Os inibidores podem aumentar	Os inibidores da ECA podem
14	2/7	e aumenta a sua excreção plasmática	e aumenta a sua concentração plasmática
20	1/5	como demonstrado na tabela XXIX	como demonstrado na tabela XXX
24	5/3	como demonstrado na tabela XXX	como demonstrado na tabela XXXI
25		Na figura, Fatores relacionados ao sistema	Fatores relacionados à terapia
29	3/1	a PNM tem como propósito	a Política Nacional de Medicamentos tem como propósito
42		Na legenda, Coluna B: refere-se à primeira data de comparecimento na farmácia da unidade de saúde para receber a dispensação do medicamento;	Coluna B: refere-se ao número Hygia identificador do usuário do SUS;
62	1/1	um total de 1.932, ou seja, 20,21%	um total de 1.946, ou seja, 20,36%
62	2/1	mostraram que 976 (21,92%)	mostraram que 995 (22,35%)

66	3/6	carbonato de lítio, alopurinol e omeprazol	carbonato de lítio, alopurinol
67		Na tabela XXVI, com risco de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina	com risco de apresentar interação medicamentosa com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (9.560)
73	4/2	seguido por 40,1% pacientes	seguido por 64,7% pacientes
77	2/2	um total de 3.323 (3,38%) indivíduos	um total de 3.323 (34,76%) indivíduos
78	4/3	possuir meia-vida curta; e propriedades farmacodinâmicas, tais como, potência, biodisponibilidade oral diminuída com a presença de alimento	Possuir meia-vida curta, biodisponibilidade oral diminuída com a presença de alimento
81		na tabela XXX, na quarta coluna, terceira linha, 5 e 20	Excluir 5 e 20
82	2/1	Para o tratamento da Cardiopatia Isquêmica recomenda-se a utilização de enalapril 5 e 20 mg/dia (BRASIL, 2007b)	Excluir a frase
83	6/1	Observou-se também que 1.932, ou seja, 20,21%	Observou-se também que 1.946, ou seja, 20,36%
83	6/4	ambos os grupos C e CE foi de 19,39%	ambos os grupos C e CE foi de 19,61%
84	1/3	de 68,7 ± 34,8 / 88,9 ± 38,8 mg/dia	de 68,7 ± 34,8 / 88,9 ± 38,8 mg/dia para o

			grupo C
86		b) omeprazol, quando utilizado juntamente com o princípio ativo captopril, visto que os fármacos que alteram o pH gástrico podem reduzir a biodisponibilidade do captopril	b) digoxina, carbonato de lítio e alopurinol, sendo que os inibidores da ECA podem aumentar os níveis plasmáticos da digoxina (captopril) e do lítio e ciclosporina, bem como as reações de hipersensibilidade ao alopurinol (GOODMAN, HARDMAN, LIMBIRD, 2006). Excluir o item c.
87	3/1	resultados evidenciaram que 61,19%	resultados evidenciaram que 60,27%
88	1/4	atividades relacionadas à AF	atividades relacionadas à Assistência Farmacêutica
88	2/2	possuem uma frequência de retirado do medicamento ao tratamento superior	possuem uma frequência de retirada do medicamento superior
91	2/1	- A maioria (33,41%) dos pacientes	A maioria (49,12%) dos pacientes
91	2/2	a prescrição de dose mantida de 10 mg	a prescrição de dose mantida de 20 mg
91	2/3	mantidas foram de 10 mg (20,95%)	mantidas foram de 20 mg (50,24%)
91	4/1	O total de 1.932 (20,21%)	O total de 1.946 (20,36%)