Fernando Morita Fernandes Silva

**ADERÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES
DO RECEPTOR PLAQUETÁRIO P2Y12 APÓS INTERVENÇÃO
CORONÁRIA PERCUTÂNEA COM IMPLANTE DE *STENT*
FARMACOLÓGICO**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2019

Fernando Morita Fernandes Silva

**ADERÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES
DO RECEPTOR PLAQUETÁRIO P2Y12 APÓS INTERVENÇÃO
CORONÁRIA PERCUTÂNEA COM IMPLANTE DE *STENT*
FARMACOLÓGICO**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Eduardo
Pereira Pesaro

Coorientador: Prof. Dr. Mauricio Wajngarten

São Paulo

2019

S586a

Silva, Fernando Morita Fernandes

Aderência e características da utilização dos inibidores do receptor plaquetário P2Y12 após intervenção coronária percutânea com implante de stent farmacológico / Fernando Morita Fernandes Silva. -- São Paulo, 2019. xi, 27 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Adherence and characteristics of the use of P2Y12 platelet receptor inhibitors after percutaneous coronary intervention with pharmacological stent.*

1. Adesão à medicação. 2. Doença da artéria coronariana. 3. Intervenção coronária percutânea. 4. Inibidores da agregação de plaquetas. 5. Stents farmacológicos.

NLM - WG 300

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Fernando Morita Fernandes Silva

**ADERÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES
DO RECEPTOR PLAQUETÁRIO P2Y12 APÓS INTERVENÇÃO
CORONÁRIA PERCUTÂNEA COM IMPLANTE DE *STENT*
FARMACOLÓGICO**

Presidente da banca: Dr. Antônio Eduardo Pereira Pesaro

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Marcel Liberman

Dr. Tarso Augusto Duenhas Accorsi

Dr. Flávio Tarasoutchi

Membros suplentes:

Dra. Anna Maria Andrei

Dr. Flávio de Souza Brito

Aprovada em 05/09/2019.

Dedicatória

Aos meus pais, Silvio e Keiko, que com muito carinho e apoio, permitiram que eu chegasse até essa etapa da minha vida.

Aos meus irmãos, Miguel e Adriano, que serviram de inspiração e sempre estiveram ao meu lado.

Às minhas queridas sobrinhas Clara, Betina e Júlia; que apesar de não terem conhecimento deste trabalho; iluminaram de maneira especial meus pensamentos e me levaram a buscar mais conhecimentos.

Agradecimentos

A todos os pacientes, que contribuíram para melhorar o conhecimento médico e reduzir o sofrimento alheio.

Aos meus orientadores, Dr. Antônio Eduardo Pereira Pesaro e Dr. Mauricio Wajngarten, por toda dedicação, incentivo e apoio em todas as etapas do trabalho.

Ao Dr. Marcelo Katz, por toda colaboração no desenvolvimento até a finalização deste projeto.

Às enfermeiras Carolina Pereira, Tereza Cristina Dias do Nascimento, Mariangela Souza Ribeiro e Milena Rodrigues da Fonseca, pelo suporte especial para execução deste estudo, sem o qual esse trabalho jamais teria se realizado.

Ao estatístico Rogério Ruscitto do Prado, pelo suporte incondicional, após tantas idas e vindas.

Aos doutores Marcel Liberman, Amit Nussbacher, Luciano Moureira Baracioli, Anna Maria Andrei, Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo e André Coelho Marques, por participarem da banca de qualificação, aprimorando e norteando esta tese.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein, pela oportunidade e pelo excelente suporte para realização do doutorado.

"A vida é como andar de bicicleta. Para ter equilíbrio você tem que se manter em movimento."

(Albert Einstein)

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de tabelas e quadros	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	6
2 MÉTODOS	7
2.1 População do estudo.....	8
2.2 Coleta de dados	9
2.3 Análise estatística.....	9
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO	17
5 LIMITAÇÕES.....	21
6 CONCLUSÕES	22
7 REFERÊNCIAS	23
Abstract	

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Características dos pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea por inibidor de P2Y12	11
Tabela 2. Comparação entre a idade dos pacientes de acordo com o inibidor de P2Y12	12
Tabela 3. Aderência em 30 dias.....	13
Tabela 4. Aderência em 6 meses.....	13
Tabela 5. Comparação entre preditores de aderência	14
Tabela 6. Preditores significativos de aderência	15
Tabela 7. Análises exploratórias de aderência aos inibidores de P2Y12.....	16
Tabela 8. Pacientes com DAC estável e uso de inibidor do P2Y12	16
Quadro 1. Questionário de Morisky	7
Quadro 2. Estratégias para melhorar a aderência	20

Lista de abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
AIT	Acidente isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronária
DM	Diabetes mellitus
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICP	Intervenção coronária percutânea
IMC	Índice de massa corpórea
RM	Revascularização do miocárdio
SCA	Síndrome coronária aguda

Resumo

Introdução: A aderência medicamentosa envolve a utilização dos medicamentos conforme orientado pelos provedores de saúde. Após a angioplastia coronária com *stent*, encontramos situação especial onde a má aderência aos antiagregantes pode apresentar risco elevado, levando à trombose de *stent* e possível morte. **Objetivos:** Verificar diferenças no padrão de uso entre os diferentes inibidores do receptor P2Y12; avaliar a aderência aos inibidores do receptor P2Y12 em 30 dias e 6 meses após a intervenção coronária percutânea e avaliar os fatores associados à baixa aderência aos inibidores do receptor P2Y12. **Métodos:** Em estudo prospectivo conduzido entre 2014 e 2018, foi aplicada a escala de aderência às medicações de Morisky de 8 itens adaptada 30 dias e 6 meses para avaliação do uso do inibidor do receptor plaquetário P2Y12 após a realização de angioplastia coronária com *stent* farmacológico. Foram realizados modelos de regressão para identificar preditores de má aderência. **Resultados:** Um total de 214 pacientes foram incluídos: 108 (50,4%) estavam em uso de clopidogrel, 60 (28%) em uso de ticagrelor e 46 (21,4%) em uso de prasugrel. Os pacientes do grupo clopidogrel tinham idade mais elevada quando comparado com o grupo prasugrel (68 *versus* 59 anos, $p < 0,001$, respectivamente) e com o grupo ticagrelor (68 *versus* 62 anos, $p = 0,006$). O percentual de pacientes que realizaram angioplastia por doença arterial coronariana instável (angina instável e infarto) foi menor no grupo prasugrel (39%) que no grupo clopidogrel (62%) e ticagrelor (73%), $p = 0,002$. Os pacientes com baixa/moderada aderência em 6 meses representaram 27,5% de nossa amostra. Tabagismo e doença arterial coronariana conhecida previamente se associaram com menor aderência em 30 dias (razão de chances 0,43 e 0,34; $p = 0,049$ e $p = 0,007$; respectivamente). **Conclusões:** Encontramos altos índices de moderada e baixa aderência aos inibidores do receptor P2Y12 após intervenção coronária percutânea. Tabagismo e presença de doença arterial coronária conhecida foram associados a menor chance de aderência. Clopidogrel foi utilizado em aproximadamente metade dos pacientes em nossa amostra. Ticagrelor e prasugrel são usados frequentemente após angioplastia eletiva.

Descritores: Adesão à medicação; Doença da artéria coronariana; Intervenção coronária percutânea; Inibidores da agregação de plaquetas; Stents farmacológicos

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo a doença arterial coronária (DAC) uma de suas apresentações mais prevalentes.⁽¹⁾ Nas décadas recentes surgiram novos anticoagulantes e antiagregantes que passaram a compor o arsenal terapêutico para o tratamento de coronariopatias. Dentre estes, prasugrel e ticagrelor foram comparados ao clopidogrel em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA).

Prasugrel foi superior ao clopidogrel em relação aos eventos isquêmicos às custas de aumento de sangramento em pacientes com SCA.⁽²⁾ Ticagrelor também se associou a menores taxas de eventos isquêmicos, mas sem aumento de sangramento maior no mesmo cenário clínico.⁽³⁾ Apesar de maior potência antiplaquetária e redução do risco trombótico pós SCA com ticagrelor e prasugrel, as taxas de eventos trombóticos precoces, i.e. no primeiro ano, ainda permaneceram altas nos estudos de fase 3 com esses fármacos, ao redor de 10%. Desde a introdução desses novos antiagregantes plaquetários, a proporção de pacientes que recebeu alta após a angioplastia com a prescrição de prasugrel ou ticagrelor variou entre 25% e 35% nos Estados Unidos⁽⁴⁻⁶⁾ e entre 45% e 70% na Europa,⁽⁷⁻⁹⁾ com aumento progressivo desde 2009.

Dentre os fatores que poderiam explicar o risco trombótico residual pós SCA em indivíduos tratados com dupla inibição plaquetária, está a adesão insuficiente ao tratamento. De fato, após o infarto do miocárdio, encontramos níveis substanciais de má aderência aos agentes antiplaquetários, e isto se associa ao aumento no risco de eventos cardiovasculares maiores.⁽¹⁰⁾ No registro Premier,⁽¹¹⁾ 13,6% dos pacientes após infarto do miocárdio interromperam o uso do tienopiridínico (ticlopidina ou clopidogrel) 30 dias após a intervenção coronária percutânea (ICP) com *stent* farmacológico e apresentaram aumento importante da mortalidade (7,5% *versus* 0,7%, $p < 0,0001$). Estes dados demonstram as possíveis consequências catastróficas da descontinuação destas medicações após o infarto e implante de *stent*.

A aderência medicamentosa refere-se à utilização de drogas pelos pacientes conforme orientado por seus provedores de saúde. É dividida classicamente em dois conceitos principais: aderência e persistência. Embora similares, aderência se refere à intensidade do uso de medicações, enquanto que a persistência é associada à

manutenção da terapia. O benefício das diversas medicações efetivas disponíveis só ocorre se os regimes de tratamento forem razoavelmente seguidos. A má aderência se associa ao aumento de mortalidade, morbidade e custos em saúde.⁽¹²⁾

Enquanto uma grande quantidade de recursos são direcionados para o desenvolvimento de novos tratamentos, a falta de aderência às terapias estabelecidas é problema conhecido e subtratado.⁽¹³⁾ A má aderência às medicações cardiovasculares é uma ameaça global,^(14,15) e mesmo após a ocorrência de evento severo, como o infarto do miocárdio, somente 66% dos pacientes relataram tomar suas medicações no registro PREMIER.⁽¹⁶⁾ No registro canadense EFFECT, somente 78% dos pacientes adquiriram suas medicações prescritas 120 dias após o infarto.⁽¹⁷⁾ Dados similares foram encontrados nos registros CRUSADE e ACTION, com níveis de aderência adequada de 72% em 3 meses.⁽¹⁸⁾

Em alguns países desenvolvidos, a aderência dos pacientes ao tratamento de diversas doenças crônicas atinge apenas 50% da terapêutica proposta.⁽¹⁹⁾ Os níveis de aderência parecem ser ainda piores nos países em desenvolvimento. No estudo PURE⁽²⁰⁾ foi observado baixa aderência ao uso de antiplaquetários, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas em indivíduos com antecedentes de DAC ou acidente vascular cerebral (AVC), especialmente nos países de baixa renda e em áreas rurais.

O impacto da falta de aderência é bastante significativo, tanto em relação aos desfechos clínicos, como aos recursos utilizados em saúde.⁽²¹⁾ O aumento absoluto de mortalidade pode exceder os benefícios incrementais de novas terapias.^(3,16,22) No estudo CHARISMA, pacientes estáveis que descontinuaram clopidogrel apresentaram grande aumento do risco de morte (*Hazard ratio*: 4,3, $P < 0,0001$), inclusive superando o risco associado aos fatores de risco estabelecidos como hipertensão não controlada, tabagismo ou infarto prévio (*Hazard ratio*: 1,02, 1,55 e 1,83 respectivamente).⁽²³⁾ Curiosamente, má aderência também ao placebo se associou a piores desfechos.^(24,25) Estes dados podem indicar que a aderência medicamentosa adequada pode ser marcador de um comportamento mais saudável e indicador de boa aderência a outras terapias efetivas.

As causas de má aderência são multifatoriais.⁽²⁶⁾ De acordo com a Organização Mundial da Saúde, podemos dividi-las nas seguintes categorias:

- Relacionadas aos pacientes (baixo conhecimento em saúde e falta de envolvimento no processo de decisão de seu tratamento)

- Associadas aos médicos (prescrição complexa, barreiras de comunicação e comunicação inefetiva sobre efeitos adversos)
- Sistema de saúde (tempo limitado de consultas, acesso limitado aos serviços de saúde, alto custo de medicações e falta da tecnologia da informação em saúde)

Podem também ser classificadas em previsíveis (baixa escolaridade, falta de resposta ao tratamento, custos, irregularidades na busca de medicamentos) e imprevisíveis (efeitos adversos, doenças psiquiátricas graves).⁽²⁷⁾ Há dificuldades em identificar os pacientes mau aderentes devido aos processos complexos e multidimensionais envolvidos. Contudo, entender os motivos que levam uma pessoa a não seguir o seu esquema medicamentoso pode ser um meio para encontrar uma estratégia de intervenção. Depressão após SCA se associou a menor aderência,⁽²⁸⁾ assim como estresse pós-traumático, comum após a ocorrência de infarto do miocárdio.

Cerca de 50% dos pacientes apresentam dificuldades para entender o esquema terapêutico proposto⁽²⁹⁾ e poucos médicos se certificam do entendimento apropriado dos pacientes após uma mudança de tratamento. Indivíduos com baixa alfabetização em saúde encontram problemas para interpretar números e leitura associadas às informações em saúde.⁽³⁰⁾ Apresentam maior chance de hospitalização, dificuldades em demonstrar a utilização correta de medicações, e na população de idosos, aumento de mortalidade.⁽³¹⁾

Após a realização de ICP com *stent* devido à SCA, encontramos uma situação onde a má aderência aos antiagregantes plaquetários apresenta particular risco. Recomenda-se a utilização de antiagregação plaquetária dupla com ácido acetilsalicílico (AAS) associado ao inibidor do receptor de P2Y₁₂ por pelo menos um ano para diminuir os riscos de eventos cardiovasculares maiores. Os pacientes com DAC estável que receberam *stent* farmacológico devem utilizar AAS associado ao clopidogrel por pelo menos 6 meses.^(32,33) Maiores custos se associam com menor aderência⁽³⁴⁾ e o mesmo acontece com o aumento do número de doses ao dia.⁽³⁵⁾ Em nosso meio, prasugrel e ticagrelor têm custo duas a três vezes maiores que formulações genéricas de clopidogrel. Ticagrelor necessita ser tomado duas vezes ao dia e pode causar sensação de dispneia em quase 15% dos pacientes. Seu efeito antiagregante é revertido mais rapidamente após sua interrupção (o que pode ser uma desvantagem quando existe má aderência). No estudo PLATO,⁽³⁾ a aderência

medicamentosa foi aferida através da contagem dos comprimidos remanescentes em cada avaliação e se fosse $\geq 80\%$ do total de doses previstas, os pacientes foram considerados aderentes. Houve maior descontinuação de ticagrelor em comparação com clopidogrel, mas a aderência foi semelhante nos dois grupos e consideravelmente maior da encontrada fora dos ensaios clínicos (82,8% para ticagrelor e clopidogrel). É importante ressaltar que como tratava-se de ensaio clínico duplo-cego, os pacientes receberam as medicações gratuitamente e no grupo clopidogrel a posologia foi semelhante, pois os pacientes utilizaram clopidogrel associado ao placebo duas vezes ao dia.

Recente estudo que envolveu pacientes com SCA submetidos à angioplastia encontrou maior interrupção de prasugrel quando comparado com clopidogrel no primeiro ano.⁽¹⁰⁾ Interrupção precoce foi associada a aumento de eventos cardiovasculares maiores (*Hazard ratio* 1,40; intervalo de confiança 1,19-1,65; $p < 0,0001$). Outro estudo publicado em 2018, avaliou a aderência aos inibidores do receptor P2Y₁₂ após SCA utilizando dados de renovação de prescrições em farmácias e encontrou maior aderência ao clopidogrel quando comparado ao prasugrel ou ticagrelor.⁽³⁶⁾

Aferir a aderência medicamentosa é importante para os pesquisadores e para os clínicos. Sua avaliação não acurada pode levar ao julgamento inadequado sobre efetividade de tratamentos, aumento de procedimentos diagnósticos e intensificação desnecessária de terapias. Não é possível analisar realisticamente os resultados de ensaios clínicos sem informações sobre aderência. Aferir a aderência é desafiador e não encontramos um padrão-ouro neste campo.⁽³⁷⁾ As seguintes abordagens têm sido utilizadas:

- Subjetivas (perguntar aos pacientes, familiares, cuidadores e médicos sobre o uso das medicações).

Seu baixo custo, simplicidade e *feedback* em tempo real contribuíram para sua popularidade. Podem ser realizadas através de entrevistas estruturadas e questionários, pessoalmente ou através de telefone ou internet. Permitem identificar preocupações individuais dos pacientes e programar intervenções direcionadas, porém estão sujeitas ao fornecimento de informações incorretas fornecidas pelos pacientes.

- Objetivas [contagem de pílulas, banco de dados de farmácias e monitores eletrônicos de medicações (Figura 1)].

Figura 1. Monitores eletrônicos de medicações

As medidas objetivas apresentam maior custo e necessitam de maior número de profissionais para sua realização. Podem dar informações mais precisas que as medidas subjetivas em diversas situações, mas geralmente fornecem respostas do tipo sim/não sem dar informações sobre as causas ou padrão de má aderência. É descrito também o aumento da aderência no período próximo da avaliação objetiva programada (aderência do avental branco).⁽³⁸⁾

A contagem de pílulas é realizada através da avaliação do número de dosagens disponíveis entre dois períodos de avaliação. Este valor é comparado com o número total de doses que o paciente recebeu para calcular a aderência. Este método parte do pressuposto que o paciente ingeriu a medicação que removeu da embalagem, o que pode causar superestimação em alguns casos. Além disso, o ponto de corte para diferenciação entre aderente e não aderente é geralmente arbitrário.⁽³⁹⁾

Para utilizar o banco de dados de farmácia na avaliação de aderência é necessário que as informações das medicações dispensadas estejam em sistema de computação centralizado, permitindo avaliar a aquisição dos medicamentos em diferentes unidades de uma região. O cálculo é semelhante ao realizado na contagem de pílulas, envolve o número de doses disponíveis em determinado tempo de avaliação.

Os monitores eletrônicos de medicação são dispositivos que registram de forma eletrônica quando o dispositivo é aberto e uma medicação é retirada da embalagem. É considerado um dos métodos mais precisos, porém também apresentam desvantagens: como alto custo, abertura acidental do monitor sem a retirada da medicação e necessidade que o dispositivo seja devolvido para reavaliação.

- Bioquímicas (presença de níveis de drogas e metabólicos em sangue ou urina).

Este tipo de avaliação têm alto grau de precisão, porém são caros e intrusivos, o que pode causar pressão e ansiedade nos pacientes. O metabolismo das drogas deve ser levado em consideração quando realizados estes testes. Podemos encontrar níveis plasmáticos diferentes em indivíduos que tomam a mesma dose da medicação, sem significar necessariamente baixa aderência.

Os estudos anteriores sobre este tema utilizaram informações de renovação de prescrições utilizando banco de dados farmacêuticos ou entrevistas utilizando questionários não estruturados e validados. Para investigar os níveis de aderência aos inibidores do receptor P2Y12 em nosso meio, avaliar os fatores associados com menores níveis de aderência e verificar padrões preferenciais no uso destas drogas, avaliamos de forma prospectiva pacientes com DAC e instável que receberam implante de *stent* farmacológico no Hospital Israelita Albert Einstein entre os anos de 2014 e 2018.

1.1 Objetivos

1. Verificar diferenças no padrão de uso entre os diferentes inibidores do receptor P2Y12;
2. Avaliar a aderência aos inibidores do receptor P2Y12 em 30 dias e 6 meses após a intervenção coronária percutânea com *stent* farmacológico;
3. Avaliar os fatores associados à baixa aderência aos inibidores do receptor P2Y12;
4. Avaliar o impacto da baixa aderência na sobrevida livre de eventos em um ano.

2 MÉTODOS

No presente estudo, foi aplicada a escala de aderência às medicações de Morisky de 8 itens (MMAS-8) adaptada (Quadro 1). Hipertensos considerados aderentes por esta escala apresentaram melhor controle pressórico,⁽⁴⁰⁾ houve correlação com aderência aferida por renovação das receitas em farmácia⁽⁴¹⁾ e foi validada para o português.⁽⁴²⁾ A MMAS-8, atualização com maior sensibilidade da escala com quatro itens publicada em 1986, é amplamente utilizada na literatura. Contém 8 perguntas formuladas com a intenção de evitar o viés de respostas positivas por meio da inversão de resposta relacionada à aderência. A aderência é determinada de acordo com a pontuação resultante: alta aderência (8 pontos), moderada aderência (6 e 7 pontos) e baixa aderência (< 6 pontos).

Foi adaptada para avaliação de aderência ao clopidogrel após realização de ICP de forma semelhante da proposta por este estudo.⁽⁴³⁾ Após identificação do inibidor do receptor de P2Y12 em uso (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor), aplica-se o questionário direcionado para a droga utilizada.

Quadro 1. Questionário de Morisky

Questionário de Morisky de 8 itens	1 ponto	0 ponto
1 - Você às vezes esquece de tomar -----?	Não	Sim
2 - As pessoas às vezes deixam de tomar seus medicamentos por outras razões, além de esquecimento. Pensando nas últimas duas semanas, houve algum dia em que você deixou de tomar ----- ?	Não	Sim
3 - Você já diminuiu o uso ou parou de tomar----- - sem conversar com o seu médico, porque se sentia pior quando tomava?	Não	Sim
4 - Quando viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar-----?	Não	Sim
5 - Você tomou----- ontem?	Sim	Não
6 - Quando sente que seu problema cardíaco está controlado, às vezes para de tomar-----?	Não	Sim
7 - Para algumas pessoas, tomar medicamentos todos os dias é uma grande inconveniência. Você já se sentiu aborrecido em seguir o plano de tratamento para doença coronária?	Não	Sim

continua...

...continuação

8 - Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar-----?	Nunca	Quase nunca/às vezes/frequentemente/sempre
---	-------	--

Fonte: Adaptado de Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348–54. Table II, The 8-item medication adherence scale. p. 351; Table III, Factor loadings of the 8-item medication adherence scale. p. 351.⁽⁴⁰⁾

Dentre os pacientes que realizaram ICP eletiva, foram analisadas qual a droga utilizada e se os pacientes apresentavam alguma característica de alto risco para recorrência de eventos isquêmicos. Estes critérios de alto risco foram: 3 ou mais angioplastias, implante de 3 ou mais *stents*, angioplastia em ponte de veia safena, angioplastia de oclusão crônica, lesão maior que 20 milímetros, trombose de *stent* e angioplastia de tronco de coronária esquerda.

2.1 População do estudo

Foram incluídos prospectivamente de forma consecutiva pacientes submetidos à ICP com implante de *stent* farmacológico acompanhados pelo setor de pesquisa do setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein entre 2014 e 2017 que aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e também aceitaram participar do Registro EINSTEIN-DES "Avaliação dos *stents* farmacológicos de nova geração em pacientes com DAC" (*Evaluation of next-generation drug-eluting stent in patients with coronary artery disease*), cadastrado na Plataforma Brasil, CAAE: 02879512.4.0000.0071, Número do Parecer: 78.374-1.

Os critérios de exclusão foram: implante de *stent* convencional, angioplastia sem *stent*, pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes que se recusarem a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e pacientes que se recusarem a responder o questionário de aderência.

2.2 Coleta de dados

As informações que identifiquem o paciente foram mantidas de forma a garantir sua confidencialidade.

Os pacientes foram entrevistados por telefone 30 dias (± 4 dias) e 6 meses (± 20 dias) após a realização de ICP e foi aplicada a escala de aderência às medicações de Morisky de 8 itens (MMAS-8) adaptada pela equipe treinada de enfermeiras do setor de pesquisa da Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein. Contatos adicionais anuais foram realizados para coleta de dados e novos eventos cardiovasculares no Registro EINSTEIN-DES. Os eventos avaliados foram reinfarto, AVC, morte, necessidade de nova revascularização e reinternação.

Dados clínicos completos foram obtidos do Registro EINSTEIN-DES. Variáveis utilizadas foram: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), religião, estado civil, hipertensão, tabagismo, diabetes, DAC prévia, AVC prévio, dislipidemia, drogas em uso, escore de aderência, características da angioplastia, reinfarto, morte, AVC e trombose de *stent*.

2.3 Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e variação interquartil. Variáveis categóricas serão apresentadas na forma de freqüências relativas e absolutas. A comparação entre as variáveis contínuas foi realizada através do teste *t* de Student ou ANOVA (variáveis com distribuição normal) ou Mann-Whitney e Kruskal-Wallis ou Friedman (variáveis com distribuição assimétrica) e o teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Para analisar correlação entre duas variáveis contínuas foi utilizado o teste de correlação de Pearson ou teste de Spearman. Para se estabelecer preditores independentes de baixa adesão medicamentosa, foi utilizada regressão logística. Entraram na regressão as variáveis que nas análises não ajustadas apresentaram nível descritivo menor do que 0,10 ($p < 0,10$). Seleccionadas no modelo de regressão logística múltipla as variáveis que pelo método *stepwise backward* apresentaram critério de entrada e saída de 0,05. O valor- $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram realizadas análises exploratórias comparando as pontuações de cada entrevista e os níveis de aderência entre clopidogrel *versus* prasugrel *versus* ticagrelor e também outra análise comparando clopidogrel *versus* não clopidogrel.

As análises foram realizadas com o auxílio de *softwares* específicos, com suporte de estatístico, utilizando o *software* SPSS versão 22.0.

3 RESULTADOS

Foram incluídos 259 pacientes. Deste total, 29 pacientes não responderam o questionário de 30 dias após diversas tentativas, 3 pacientes fizeram angioplastia sem *stent*, 10 pacientes não controlavam suas medicações, 1 paciente interrompeu a medicação em estudo antes de 30 dias por orientação médica, 1 paciente foi a óbito e 1 paciente não fez angioplastia. Estes pacientes foram excluídos da análise. A tabela 1 descreve as características dos pacientes.

Tabela 1. Características dos pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea por inibidor de P2Y₁₂

Inibidor do receptor de P2Y ₁₂	Clopidogrel (n=108)	Ticagrelor (n=60)	Prasugrel (n=46)	Valor-p
Idade	68 (±12)	62 (±12)	59 (±11)	<0,001
Sexo masculino	82 (76%)	49 (82%)	42 (91%)	0,084
Peso	82 (±14)	83 (±17)	88 (±12)	0,19
IMC	28 (± 4)	28 (±5)	29 (±5)	0,633
DAC instável	67 (62%)	44 (73%)	18 (39%)	0,002
Tabagismo	18 (17%)	16 (27%)	6 (13%)	0,152
Hipertensão	74 (68%)	33 (55%)	28 (61%)	0,207
Diabetes mellitus	38 (35%)	17 (28%)	16 (35%)	0,642
Hipercolesterolemia	70 (65%)	33 (55%)	33 (72%)	0,192
DAC conhecida	41 (38%)	23 (38%)	19 (41%)	0,924
AIT/AVC prévio	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,062
Angioplastia prévia	32 (30%)	15 (25%)	14 (30%)	0,774
RM prévia	11 (10%)	3 (5%)	4 (9%)	0,48

IMC: índice de massa corpórea; RM: revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral.

Entre os 214 pacientes que responderam o questionário de Morisky 30 dias após a angioplastia, 108 (50,4%) estavam em uso de clopidogrel, 60 (28%) em uso de ticagrelor e 46 (21,4%) em uso de prasugrel. Os pacientes do grupo clopidogrel tinham idade mais elevada quando comparado com o grupo prasugrel (68 *versus* 59 anos, $p<0,001$, respectivamente] e com o grupo ticagrelor (68 *versus* 62 anos, $p=0,006$) (Tabela 2). O percentual de pacientes que realizaram angioplastia por doença arterial coronariana instável (angina instável e infarto) foi menor no grupo prasugrel (39%) do que no grupo clopidogrel (62%) e ticagrelor (73%), $p=0,002$. Nas demais características, não encontramos diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 2. Comparação entre a idade dos pacientes de acordo com o inibidor de P2Y12

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	Valor-p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Idade	Clopidogrel Ticagrelor	6,01	1,91	0,006	1,41	10,61
	Clopidogrel Prasugrel	9,61	2,08	<0,001	4,58	14,64
	Ticagrelor Prasugrel	3,60	2,32	0,366	-2,00	9,20

Comparações múltiplas de Bonferoni.

Entre 2014 e 2017, podemos observar na figura 2 a redução proporcional do uso de clopidogrel e o aumento no uso de prasugrel. O uso de ticagrelor se manteve em torno de 30% com alguma variação neste período.

Chi-square for trend p=0.043

Figura 2. Uso do inibidor do receptor plaquetário P2Y12 por ano

Comparando pacientes aderentes *versus* pacientes com moderada/baixa aderência na avaliação de 30 dias entre clopidogrel, ticagrelor e prasugrel; encontramos respectivamente: 83,7%; 77,2% e 76,1% $p=0,450$; sem diferença estatisticamente significativa conforme descrito na tabela 3. A média dos pacientes considerados aderentes nos três grupos foi 80,2% em 30 dias após a angioplastia.

Tabela 3. Aderência em 30 dias

Tabela 37 - Aderência em 30 dias									
Aderência em 30 dias	Medicação em 30 dias						Total		Valor-p
	Clopidogrel		Ticagrelor		Prasugrel				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Moderada/baixa aderência	17	16,3	13	22,8	11	23,9	41	19,8	0,450
Aderente	87	83,7	44	77,2	35	76,1	166	80,2	
Total	104	100	57	100	46	100	207	100	

Teste qui-quadrado.

Na reavaliação de aderência 6 meses após a angioplastia, verificamos 72,5% de pacientes aderentes (Figura 3), com redução semelhante entre clopidogrel (75,3%), ticagrelor (68,6%) e prasugrel (68,6%), porém sem diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos (Tabela 4).

Tabela 4. Aderência em 6 meses

Tabela 4: Aderência em 6 meses									
Aderência em 6 meses	Medicação em 6 meses						Total		Valor-p
	Clopidogrel		Ticagrelor		Prasugrel				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Moderada/baixa aderência	24	24,7	11	31,4	11	31,4	46	27,5	0,634
Aderente	73	75,3	24	68,6	24	68,6	121	72,5	
Total	97	100	35	100	35	100	167	100

Figura 3. Aderência em 30 dias e em 6 meses

Para avaliação de fatores associados com menor aderência, foi realizada análise de regressão logística. Os pacientes tabagistas e com doença arterial coronariana conhecida previamente se associaram com menor aderência em 30 dias (razão de chances 0,43 e 0,34; $p=0,049$ e $p=0,007$; respectivamente). Os pacientes hipertensos e diabéticos apresentaram maior chance de aderência em 30 dias (razão de chances 2,20 e 2,51; $p=0,043$ e $p=0,045$; respectivamente) (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Comparação entre preditores de aderência

Tabela 1: Comparação entre produtores de adesão						
Variável	Adesão 30 dias		Total	Valor-p		
	Moderada/baixa aderência	Aderente				
	n	%	n	%		
Idade	62,2±12	19,7	65,5±12	80,3	208	0,121 [□]
IMC	28,6±5	19,7	27,9±4	80,3	208	0,324 [□]
Estado civil						0,492
Com						
companheiro(a)	28	18,5	123	81,5	151	
Sem						
companheiro(a)	10	23,3	33	76,7	43	
Estado civil						0,766#
Solteiro	3	27,3	8	72,7	11	
Casado	28	18,5	123	81,5	151	
Divorciado	5	26,3	14	73,7	19	
Viúvo	2	15,4	11	84,6	13	
Religião						0,375#
Católica	26	22,6	89	77,4	115	
Judaica	3	12,5	21	87,5	24	
Protestante	0	0,0	7	100,0	7	
Espírita	1	20,0	4	80,0	5	
Ateu	1	11,1	8	88,9	9	
Outras	3	14,3	18	85,7	21	
Sexo						0,825
Feminino	7	18,4	31	81,6	38	
Masculino	34	20,0	136	80,0	170	
DAC instável						0,149
Não	20	24,7	61	75,3	81	
Sim	21	16,5	106	83,5	127	
Assintomático						0,541
Não	33	19,0	141	81,0	174	
Sim	8	23,5	26	76,5	34	
Tabagista						0,054
Não	29	17,2	140	82,8	169	
Sim	12	30,8	27	69,2	39	
Hipertensão						0,024
Não	21	28,0	54	72,0	75	
Sim	20	15,0	113	85,0	133	
DM						0,077
Não	32	23,2	106	76,8	138	
Sim	9	12,9	61	87,1	70	
DAC conhecida (≥50%)						0,061
Não	20	15,6	108	84,4	128	
Sim	21	26,2	59	73,8	80	
Antidepressivo						>0,999*
Não	40	19,8	162	80,2	202	
Sim	1	16,7	5	83,3	6	
Complicações do procedimento						0,467*
Não	40	20,4	156	79,6	196	
Sim	1	8,3	11	91,7	12	
Total	41	19,7	167	80,3	208	

Teste qui-quadrado. * : Teste exato de Fisher; # : Teste da razão de verossimilhanças; [□] : Teste *t* de Student; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronária.

Tabela 6. Preditores significativos de aderência

Variável	Chance de aderência	IC (95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Tabagista	0,43	0,18	0,99	0,049
Hipertensão	2,20	1,03	4,71	0,043
Diabetes mellitus	2,51	1,02	6,14	0,045
DAC conhecida ou $\geq 50\%$	0,34	0,16	0,74	0,007

Regressão logística múltipla. DAC: doença arterial coronária.

Os grupos aderentes e moderada/baixa aderência foram acompanhados para análise de eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto, acidentes vascular cerebral e necessidade de nova revascularização). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na probabilidade de sobrevida livre de eventos (Figura 4).

Figura 4. Probabilidade de sobrevida livre de eventos (morte, infarto, acidente vascular cerebral e necessidade de nova revascularização) entre os aderentes e baixa/moderada aderência

Foram realizadas duas análises exploratórias avaliando a aderência considerando cada questionário aplicado em 1 e/ou 6 meses. Não houve diferença significativa na comparação entre as 3 drogas e entre clopidogrel *versus* não clopidogrel (Tabela 7).

Tabela 7. Análises exploratórias de aderência aos inibidores de P2Y12

Variável	Adesão				Total	Valor-p
	Moderada/baixa aderência		Alta aderência			
	n	%	n	%		
Medicação						0,363
Clopidogrel	41	20,4	160	79,6	201	
Ticagrelor	24	26,1	68	73,9	92	
Prasugrel	22	27,2	59	72,8	81	
Clopidogrel						0,158
Não	46	26,6	127	73,4	173	
Sim	41	20,4	160	79,6	201	
Total	87	23,3	287	76,7	374	

Teste qui-quadrado.

Entre os pacientes com DAC estável, a proporção de pacientes com pelo menos uma característica de alto risco para recorrência de eventos isquêmicos (3 ou mais angioplastias, implante de 3 ou mais *stents*, angioplastia em ponte de veia safena, angioplastia de oclusão crônica, lesão maior que 20 milímetros, trombose de *stent* ou angioplastia de tronco de coronária esquerda) foi elevada em nossa amostra (65,5%). Clopidogrel foi a droga utilizada em aproximadamente metade desta população (Tabela 8).

Tabela 8. Pacientes com DAC estável e uso de inibidor do P2Y12

Características de alto risco para recorrência de riscos isquêmicos	Medicamento 30 dias						Total	Valor-p
	Clopidogrel		Ticagrelor		Prasugrel			
	n	%	n	%	n	%		
Não	17	58,6	5	17,2	7	24,1	29	0,400
Sim	24	43,6	11	20,0	20	36,4	55	
Total	41	48,8	16	19,0	27	32,1	84	

Teste qui-quadrado.

4 DISCUSSÃO

Neste estudo realizado em hospital particular de grande porte no Brasil em pacientes com DAC estável e instável submetidos à angioplastia, encontramos maior proporção de pacientes em uso de clopidogrel (50,5%) em comparação a ticagrelor (28%) e prasugrel (21,5%). A prescrição destas novas drogas (ticagrelor e prasugrel) vêm aumentando desde sua liberação pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e EMA (*European Medicines Agency*). Em estudo americano,⁽³⁶⁾ o uso destas novas drogas aumentou de zero para 36,9% entre 2008 e 2015. Verificamos menor idade nos pacientes em uso de prasugrel em nossa amostra quando comparado com o grupo clopidogrel (59 *versus* 68 anos, $p < 0,001$), possivelmente devido ao maior risco de sangramento com o uso de prasugrel, principalmente em indivíduos com mais de 75 anos, conforme verificado no estudo TRITON-TIMI 38.⁽²⁾ Houve diferença de idade entre clopidogrel e ticagrelor (68 *versus* 62 anos respectivamente, $p = 0,006$), o que pode refletir também a preocupação de maior sangramento com ticagrelor em algumas definições de sangramento no estudo PLATO.⁽³⁾

Encontramos grande proporção de pacientes com DAC estável submetidos à angioplastia que receberam ticagrelor (27%) e ainda maior com prasugrel (61%), sendo que no grupo prasugrel houve diferença estatística quando comparado com clopidogrel, $p = 0,002$. Os grandes ensaios clínicos que compararam essas drogas com clopidogrel incluíram somente pacientes com SCA. A diretriz americana de dupla antiagregação recomenda o uso de clopidogrel em pacientes estáveis submetidos à ICP.⁽⁴⁴⁾ A diretriz européia recomenda clopidogrel como a droga preferencial para os pacientes estáveis, mas considera como opção o uso de ticagrelor e prasugrel quando ocorre resposta clínica insatisfatória ao clopidogrel ou existe alto potencial isquêmico e risco de sangramento aceitável.⁽³²⁾ Em nossa amostra, mais da metade dos pacientes estáveis apresentava pelo menos uma característica de alto risco para recorrência de eventos isquêmicos (65,5%), o que possivelmente influenciou na decisão do uso do inibidor do receptor P2Y₁₂.

O nível de boa aderência na avaliação de 1 mês foi 80,2 % e na avaliação de 6 meses 72,5%, dado que consideramos relevante devido ao risco trombótico elevado neste período, principalmente com uso inadequado do inibidor do

receptor P2Y₁₂. A queda da aderência após o evento agudo é situação frequente após diversas condições clínicas severas. Após infarto do miocárdio, é descrita a descontinuação de pelo menos 1 das drogas que têm benefício comprovado por evidências nos primeiros 3 meses após a alta hospitalar em 1/3 dos pacientes.⁽¹⁸⁾ Após um quadro de AVC, a aderência declina rapidamente nos primeiros dois anos após o evento, particularmente para estatinas e varfarina.⁽⁴⁵⁾

A aderência ao inibidor do receptor de P2Y₁₂ não atingiu diferença estatística entre as 3 drogas no primeiro mês após a angioplastia, apesar de numericamente superior no grupo clopidogrel. Na avaliação de 6 meses, os resultados foram semelhantes. Estes dados diferem de estudo que comparou a aderência entre as 3 drogas através de renovação de receitas em farmácias em pacientes com SCA.⁽³⁶⁾ Neste estudo, a aderência foi maior com clopidogrel em comparação com prasugrel e ticagrelor (0,85 *versus* 0,79 *versus* 0,76; respectivamente nos níveis de taxa de posse de medicações; $p < 0,001$). O principal fator implicado nesta diferença foi o custo e no subgrupo com menor renda, esta diferença foi ainda maior. Apesar de não avaliarmos a renda em nosso estudo, todos os procedimentos de angioplastia foram realizados em hospital particular que atende pacientes de alta renda, fator que pode ter atenuado a menor aderência com as drogas de maior custo em nossa casuística.

Em relação aos fatores associados à menor aderência, encontramos tabagismo e a presença de DAC conhecida. Há grande heterogeneidade entre os fatores associados com menor aderência aos inibidores do receptor de P2Y₁₂ nos estudos. No registro PARIS, tabagismo também foi fator associado à menor aderência, assim como maior idade e os indivíduos que se apresentaram com SCA.⁽⁴⁶⁾ Identificado hipopercepção de risco de eventos cardiovasculares em pacientes tabagistas,⁽⁴⁷⁾ fator que pode influenciar o engajamento e reduzir a aderência aos tratamentos. Metanálise sobre o tema identificou de forma mais consistente, os seguintes fatores associados com má aderência: sangramento, menor nível educacional, pacientes imigrantes e menor orientação à terapia antiagregante dupla.⁽⁴⁸⁾ A doença arterial coronariana pré-existente foi associada à menor chance de aderência em outro estudo.⁽¹¹⁾ Isto pode refletir menor aderência à prevenção secundária coronária com consequente novo infarto do miocárdio, ou outro mecanismo desconhecido.

Em nosso estudo, o número de eventos cardiovasculares maiores foi semelhante nos grupos alta aderência e moderada/baixa aderência. Estes achados provavelmente ocorreram pelo número reduzido de indivíduos com baixa aderência e

número pequeno de eventos em nossa amostra. Os estudos PREMIER,⁽¹¹⁾ PARIS⁽⁴⁶⁾ e TRANSLATE-ACS⁽¹⁰⁾ que envolveram número muito maior de pacientes e avaliaram interrupção do inibidor do receptor de P2Y12, encontraram níveis mais elevados de eventos cardiovasculares maiores nos pacientes que interromperam a droga.

Destaca-se que os níveis elevados de baixa e moderada aderência aos inibidores do receptor plaquetário P2Y12 seis meses após o implante de *stent* farmacológico (27,5%) encontrados nesta população são alarmantes e intervenções que possam melhorar esse cenário são necessárias. Isto demonstra que nossa prática atual não é suficiente para garantir elevada aderência medicamentosa e garantir o sucesso terapêutico.

Facilitar a posologia farmacológica após ICP, condição na qual os pacientes necessitam de várias classes de drogas para o tratamento de DAC e comorbidades, pode melhorar os níveis de aderência. Reduzir o número de doses, utilizar associações de medicações e polipílula foram efetivos em pacientes com doenças cardiovasculares.^(49–51) Reduzir os custos das medicações com formulações genéricas, subsídios estratégicos e drogas de menor custo aumentaram a aderência e reduziram os eventos cardíacos após infarto do miocárdio.⁽⁵²⁾

Intervenções para melhorar o conhecimento em saúde como utilização de imagens, apresentações em vídeos bulas explicando efeitos de medicações em termos leigos e treinamento de comunicação para provedores de saúde parecem ser pouco efetivas, com resultados inconclusivos ou neutros na maioria dos estudos.⁽⁵³⁾

As estratégias comportamentais que facilitam a integração do uso de medicações nas rotinas diárias dos pacientes parecem ser mais efetivas que estratégias educativas. Embalagens com calendário, porta-comprimidos, utilização de diários, simplificação do regime terapêutico, dispositivos de alerta, orientar automonitoramento (ex: pressão arterial e glicemia), reforço positivo e aconselhamento motivacional são exemplos de intervenções comportamentais que apresentaram bons resultados em estudos clínicos.^(54,55) O quadro 2 resume as principais intervenções para melhora da aderência medicamentosa.

Quadro 2. Estratégias para melhorar a aderência

Simplificar a posologia	- Diminuir o número de comprimidos e o número de doses ao dia
Diminuir os custos	- Medicamentos de menor custo - Medicamentos genéricos - Subsídios governamentais e programas de baixo custo
Comunicação adequada	- Prestar informações claras sobre os benefícios, possíveis efeitos adversos e duração do tratamento - Avaliar, sem julgar ou criticar, a presença de má aderência - Verificar ativamente a presença de possíveis efeitos colaterais (ex: disfunção sexual, tosse, sangramento) - Evitar utilizar termos técnicos e sobrecarregar o paciente com muita informação
Estratégias comportamentais	- Incorporar o uso de medicações na rotina dos pacientes, adequando a posologia de acordo com atividades, refeições e horário que costuma dormir - Utilizar porta-comprimidos, dispositivos eletrônicos de alerta, diários, embalagens com calendário - Grupos de suporte através de internet - Reforço positivo (incentivos, recompensas) - Orientar automonitoramento - Aconselhamento motivacional

5 LIMITAÇÕES

Amostra provavelmente insuficiente para demonstrar diferença na aderência entre os três inibidores do receptor plaquetário P2Y12 e avaliar eventos cardíacos maiores;

Avaliação de aderência subjetiva tende a superestimar a aderência e é sujeita ao viés de recordação, apesar de ser amplamente utilizada e respaldada por estudos clínicos;

Ausência de variáveis importantes relacionadas à aderência como sedentarismo, transtornos psiquiátricos e realização de reabilitação cardíaca.

6 CONCLUSÕES

1. Clopidogrel foi utilizado em aproximadamente metade dos pacientes em nossa amostra. Ticagrelor e prasugrel foram usados em 51% dos pacientes submetidos à angioplastia eletiva;
2. Encontramos altos índices de moderada e baixa aderência aos inibidores do receptor P2Y12 após intervenção coronária percutânea;
3. Tabagismo e presença de doença arterial coronária conhecida foram associados a menor chance de aderência aos inibidores do receptor de P2Y12;
4. Não encontramos diferenças na sobrevida livre de eventos entre os diferentes grupos de aderência.

7 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World health statistics 2012. Geneva: World Health Organization; 2012. Noncommunicable diseases: a major health challenge of the 21st century; p. 33–46.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–15.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57.
4. Karve AM, Seth M, Sharma M, LaLonde T, Dixon S, Wohns D, et al. Contemporary use of ticagrelor in interventional practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1502–6.
5. Kim K, Lee TA, Touchette DR, DiDomenico RJ, Ardati AK, Walton SM. Contemporary trends in oral antiplatelet agent use in patients treated with percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(1):57–63.
6. Kudaravalli M, Althouse AD, Marroquin OC, Khandhar SJ, Sharbaugh MS, Toma C, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibitor usage and switching in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 2016;223:854–9.
7. Tscharre M, Egger F, Machata M, Rohla M, Michael N, Neumayr M, et al. Contemporary use of P2Y₁₂-inhibitors in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Austria: a prospective, multi-centre registry. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179349.
8. Alexopoulos D, Goudevenos JA, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, et al.; GRAPE Investigators. Implementation of contemporary oral antiplatelet treatment guidelines in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the GReek AntiPlatelet rEgistry (GRAPE). *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5329–35.
9. Angeras O, Hasvold P, Thuresson M, Deleskog A, OBraun O. Treatment pattern of contemporary dual antiplatelet therapies after acute coronary syndrome: a Swedish nationwide population-based cohort study. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(2):99–107.
10. Fosbol EL, Ju C, Anstrom KJ, Zettler ME, Messenger JC, Waksman R, et al. Early cessation of adenosine diphosphate receptor inhibitors among acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention: insights from the TRANSLATE-ACS study (treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome). *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):e003602.
11. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113(24):2803–9.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.
13. Kolandaivelu K, Leiden BB, O’Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3267–76.

14. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028–35.
15. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al.; REACH Registry Investigators. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2013;36(12):721–7.
16. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842–7.
17. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8):1028–36.
18. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):175–81.
19. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
20. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231–43.
21. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521–30.
22. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349–60.
23. Collet JP, Montalescot G, Steg PG, Steinhubl SR, Fox KA, Hu TF, et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6–7):485–96.
24. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980;303(18):1038–41.
25. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al.; CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366(9502):2005–11.
26. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–14.
27. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*. 2011;162(3):412–24.

28. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al.; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288(6):701–9.
29. Roter DL, Hall JA. Studies of doctor-patient interaction. *Annu Rev Public Health*. 1989;10(1):163–80.
30. Mayeaux EJ Jr, Murphy PW, Arnold C, Davis TC, Jackson RH, Sentell T. Improving patient education for patients with low literacy skills. *Am Fam Physician*. 1996;53(1):205–11.
31. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155(2):97–107.
32. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–60.
33. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44–122.
34. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al.; Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2088–97.
35. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–310.
36. Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, Kobayashi T, Kolansky DM, Giri J, et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008-2016. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):943–50.
37. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:217047.
38. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, Glauser TA, Drotar D. White coat adherence over the first year of therapy in pediatric epilepsy. *J Pediatr*. 2012;161(4):695–9.e1.
39. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074–90.
40. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–54. Table II, The 8-item medication adherence scale. p. 351; Table III, Factor loadings of the 8-item medication adherence scale. p. 351.

41. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15(1):59–66.
42. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Lyra Junior DP. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):649–58.
43. Muntner P, Mann DM, Woodward M, Choi JW, Stoler RC, Shimbo D, et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):822–7.
44. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1082–115
45. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010;41(2):397–401.
46. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–22.
47. Helou TN, Santos RD, Laurinavicius AG, Bittencourt MS, Pesaro AE, Franco FG, et al. Association between clinical factors and self-underestimation of cardiovascular risk in subjects submitted to a routine health evaluation. *Clin Cardiol*. 2018;41(1):28–33.
48. Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, Mauri L. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014;37(8):505–13.
49. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150(9):1881–4.
50. Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carré A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens*. 2000;13(2):184–90.
51. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al.; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(9):918–29.
52. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):332–7.
53. Pignone M, DeWalt DA, Sheridan S, Berkman N, Lohr KN. Interventions to improve health outcomes for patients with low literacy. A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2005;20(2):185–92.
54. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, Ruppar TM, Mehr DR, Russell CL. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist*. 2009;49(4):447–62.

55. Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269–76.

Abstract

Introduction: Drug adherence involves the use of medications as instructed by health care providers. After coronary stent angioplasty, the poor adherence to antiplatelet agents may increase the risk, lead to stent thrombosis and death. **Purpose:** To determine differences in the use pattern between different P2Y₁₂ receptor inhibitors, evaluate adherence to P2Y₁₂ receptor inhibitors at 30 days and 6 months after percutaneous coronary intervention; and evaluate factors associated with low adherence to P2Y₁₂ receptor inhibitors. **Methods:** This was a prospective study conducted between 2014 and 2018. The Morisky's 8-item medication adherence scale was applied for 30 days and for 6 months to evaluate the use of the P2Y₁₂ platelet blocker receptor inhibitor after coronary angioplasty using a drug-eluting stent. Regression models were used to identify predictors of poor adherence. **Results:** A total of 214 patients were included in the study. Of these, 108 (50.4%) were using clopidogrel, 60 (28%) ticagrelor and 46 (21.4%) prasugrel. Patients in the clopidogrel group were older (68 years) than those from prasugrel group (59 years), $p < 0.001$, also those individuals in clopidogrel group older than those from ticagrelor group (62 years), $p = 0.006$. The percentage of patients who underwent angioplasty for unstable disease (unstable angina and infarction) was lower in the prasugrel group (39%) than in the clopidogrel group (62%) and in the ticagrelor (73%), $p = 0.002$. Patients with low/moderate adherence for 6 months totalized 27.5% of the sample. Smoking and previously known coronary artery disease within 30 days presented an odds ratio of 0.43 and 0.34, $p = 0.049$ and $p = 0.007$, respectively. **Conclusions:** We found high rates of moderate and low adherence to P2Y₁₂ receptor inhibitors after percutaneous coronary intervention. Current smokers and preexisting cardiovascular disease at presentation were associated with a lower chance of adherence to medications. Clopidogrel was adopted for approximately half of the patients in our sample. We also observed that ticagrelor and prasugrel are drugs frequently used after elective angioplasty.

Keywords: Medication adherence; Coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention; Platelet aggregation inhibitors; Drug-eluting stents