

**Ana Paula Helfer Schneider**

**Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes  
que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção  
Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde**

Tese apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do título de Doutora, pelo Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale  
do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Vera Maria Vieira Paniz

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Nêmore Tregnago Barcellos

São Leopoldo/RS

2017

S358f Schneider, Ana Paula Helfer.  
Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizaram por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária e seu impacto financeiro para o sistema de saúde / Ana Paula Helfer Schneider. – 2017.

204 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa Interdisciplinar de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2017.

“Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Vera Maria Vieira Paniz ;  
coorientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Nêmora Tregnago Barcellos.”

1. Saúde pública. 2. Sistema cardiovascular – Doenças – Tratamento. 3. Economia da saúde. 4. Sistema Único de Saúde (Brasil). I. Título.

CDU 614

**Ana Paula Helfer Schneider**

**Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes  
que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção  
Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção  
do título de Doutora, pelo Programa de Pós-Graduação em  
Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos  
- UNISINOS

São Leopoldo, julho de 2017

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Marysabel Pinto Telis Silveira**  
Universidade Federal de Pelotas -UFPEL

---

(Avaliadora Externa)

**Prof. Dr. Euler Roberto Fernandes Manenti**  
Instituto de Medicina Vascular - Hospital Mãe de Deus.

---

(Avaliador Externa)

**Profa Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto**  
Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

---

(Avaliadora Interna)

**Profa Dra. Vera Maria Vieira Paniz**  
Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

---

(Orientadora)

**Profa Dra. Nêmora Tregnago Barcellos**  
Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

---

(Coorientadora)



Dedico esta tese, com todo meu amor e carinho, ao meu querido pai.

*“ Eu não estou longe, apenas estou do outro lado do Caminho...”*

(Santo Agostinho)



## **AGRADECIMENTOS**

Sou muito grata por todas as oportunidades que tenho. Isso se deve a todas as pessoas especiais que passaram, estão e passarão em minha vida. Assim, gostaria de agradecer algumas destas pessoas.

Primeiro a minha família, a base sólida para construção deste doutorado. Meu marido, minha filha, minha mãe, meus irmãos, minhas cunhadas, afilhados e sogros. Amo todos vocês e agradeço a força e compreensão.

Segundo a minha orientadora Vera Maria Vieira Paniz, que compreendeu e meu apoiou durante os momentos de perda (meu pai) e de ganho (minha filha). Obrigada Vera, você foi fundamental para a conclusão desta tese. Um agradecimento especial também à minha coorientadora Nêmora Tregnago Barcellos pelo auxílio na elaboração desta tese.

Agradeço também aos meus queridos professores do PPG, principalmente aqueles que participaram da minha formação no mestrado e doutorado. Sempre foi um prazer os momentos de almoço e cafezinho.

A todos os meus queridos amigos, colegas de UNISC, e as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.





## RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. A adesão ao tratamento farmacológico determina o sucesso ou não de um tratamento onde o paciente necessita do controle do seu estado de saúde. Os principais fatores que podem vir a interferir na adesão, descritos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), são: condições socioeconômicas, características pessoais, aspectos relacionados ao tratamento e/ou a doença, equipe profissional envolvida e sistema de saúde ao qual pertence. Estudos demonstram percentuais médios de adesão ao tratamento farmacológico de cerca de 50 a 79%. Esta tese teve como objetivo avaliar fatores associados a não adesão ao tratamento farmacológico em adultos com DCV. Dois artigos com objetivos distintos emergiram desta tese. O primeiro visa a resumir a evidência sobre a relação entre as características da farmacoterapia e a não adesão à medicação na população DCV através de uma revisão sistemática com meta-análise. Dezesete características da farmacoterapia foram examinadas e associaram-se dois fatores modificáveis: o acesso ao seguro ou outro programa que auxilia com os custos de medicamentos reduziu o risco de não adesão em pacientes com DCV em 36% e pacientes com DCV que tomaram sua medicação duas vezes ou mais diariamente foram associados com aumento de 38% em risco de não adesão. Outro artigo teve como objetivo avaliar a associação entre complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP) onde observou-se associação inversa entre complexidade do regime terapêutico e adesão ao tratamento farmacológico, com probabilidade 22% maior de baixa adesão em indivíduos que utilizavam esquemas terapêuticos com alta complexidade, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão (RP=1,22; IC95%:1,01-1,47). No modelo ajustado para autonomia na administração e na organização dos medicamentos, esse efeito perde significância estatística (RP=1,16; IC95%: 0,96-1,40). Assim, a adoção de estratégias que promovam a autonomia do usuário na administração e organização do esquema terapêutico, são medidas fundamentais para aumentar a adesão dos indivíduos aos regimes terapêuticos complexos. Portanto, compreender os mecanismos subjacentes aos comportamentos da adesão pode melhorar as abordagens específicas do paciente para melhorar a adesão e este estudo contribui de forma importante para esta área, apontado para fatores modificáveis que podem melhorar a adesão ao tratamento farmacológico de adultos com DCV.

Palavras Chaves: Adesão à medicação, Doenças Cardiovascular, Atenção Primária em Saúde



## ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are among the leading causes of death in Brazil. They account for about 20% of all deaths in individuals over 30 years. Medication Adherence determines the success or otherwise of a treatment where the patient needs control of his or her health status. The main factors that may interfere in adherence, described by the World Health Organization (WHO), are socioeconomic conditions, personal characteristics, aspects related to the treatment and/or illness, the professional team involved and the health system to which it belongs. Studies demonstrate average percentages of compliance with pharmacological treatment of about 50 to 79%. This thesis aimed to evaluate factors associated with nonadherence to medications in adults with CVD. Two articles with different objectives emerged from this thesis. The first one aims to summarize the evidence regarding the relationship between characteristics of pharmacotherapy and nonadherence to medication in the CVD population through a systematic review with meta-analysis. Several characteristics of pharmacotherapy were examined and two associated modifiable factors resulted; (i) a 24% decrease in the risk of non-adherence among CVD patients who have insurance or another program that assists with medication and (ii) a 38% increase in the risk of non-adherence among CVD patients who take their medication in two or more daily doses. Another article aimed to evaluate the association between complexity of the therapeutic regimen and low adherence medications in adults hospitalized for Cardiovascular Conditions Sensitive to Primary Care (CCSAP) where there was an inverse association between the complexity of the therapeutic regimen and adherence to medications, with a 22% higher probability of low adherence in patients who used highly complex therapeutic regimens, even after adjustment for potential confounders (RP = 1.22, 95% CI 1.01-1.47). In the model adjusted for autonomy in the administration and organization of medicines, this effect loses statistical significance (RP = 1.16, 95% CI: 0.96-1.40). Thus, the adoption of strategies that promote user autonomy in the administration and organization of the therapeutic regimen are fundamental measures to increase the adherence of individuals to complex therapeutic regimens. Therefore, understanding the mechanisms underlying adherence behaviors may improve patient-specific approaches to improve adherence and this study contributes significantly to this area, pointing to modifiable factors that may improve adherence to the pharmacological treatment of adults with CVD.

**KEY-WORDS:** Medication Adherence, Cardiovascular Diseases, Primary Health Care



## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>PROJETO DE PESQUISA.....</b>	<b>13</b>
<b>RELATÓRIO DE PESQUISA.....</b>	<b>115</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>143</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>183</b>



## APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado, conforme o regimento interno do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, é composta de três partes, apresentadas na seguinte ordem:

- 1) Projeto de pesquisa: intitulado “Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde”, contempla o planejamento da produção científica, em especial a revisão de literatura e o delineamento do estudo. A sua exequibilidade foi avaliada e aprovada em Exame de Qualificação, realizado no dia 30 de junho de 2014.
- 2) Relatório de pesquisa: descreve as atividades de trabalho de campo, da logística desenvolvida durante a investigação e das análises de dados realizadas.
- 3) Artigos científicos: foram desenvolvidos durante o período do doutorado, dois artigos descritos a seguir:
  - Artigo de revisão sistemática e meta-análise: *Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Artigo submetido para publicação na revista *Drugs & Aging*.
  - Artigo original: Complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária em município no sul do Brasil. Artigo em preparação para submissão em periódico científico.





---

## **PROJETO DE PESQUISA**

---

\* Projeto avaliado e aprovado em Exame de Qualificação realizado no dia 30 de junho de 2014 (ANEXO A).



**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS  
CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
NÍVEL DOUTORADO**

**Ana Paula Helfer Schneider**

**Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes  
que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção  
Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde**

**São Leopoldo  
2014**

**Ana Paula Helfer Schneider**

**Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Vera Maria Vieira Paniz  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Nêmora Tregnago Barcellos

## APRESENTAÇÃO

O presente projeto será realizado no Hospital Santa Cruz, em Santa Cruz do Sul com o objetivo de avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis a atenção primária (CCSAP) e seu impacto financeiro para o sistema de saúde.

A partir deste projeto serão produzidos pelo menos três artigos científicos:

1. Título Provisório: Perfil dos pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária em hospital de referência no sul do Brasil.
2. Título Provisório: Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico de pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária em hospital de referência no sul do Brasil.
3. Título Provisório: Avaliação do impacto financeiro da não adesão ao tratamento farmacológico de pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária em hospital de referência no sul do Brasil.

Um quarto artigo de revisão sistemática será elaborado como forma de fornecer sustentação para a introdução e discussões dos demais artigos. Com título provisório: Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com doenças cardiovasculares: revisão sistemática.

## RESUMO

**Motivação:** As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. A adesão determina o sucesso ou não de um tratamento onde o paciente necessita do controle do seu estado de saúde. Os principais fatores que podem vir a interferir na adesão, descritos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), são: condições socioeconômicas, características pessoais, aspectos relacionados ao tratamento e/ou a doença, equipe profissional envolvida e sistema de saúde ao qual pertence. Estudos demonstram percentuais médios de adesão ao tratamento farmacológico de cerca de 50 a 79%. Outro aspecto que motiva este estudo é a importância de conhecer os custos relacionados à não adesão de pacientes que hospitalizam por CCSAP e não aderiram ao tratamento farmacológico, de forma a mensurar o impacto financeiro da não adesão nessa população.

**Objetivo:** Avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária (CCSAP) e seu impacto financeiro para o sistema de saúde.

**Métodos:** O delineamento do estudo será transversal e de avaliação econômica. A amostra será composta por todos os pacientes de ambos os sexos, com 30 anos ou mais que internarem no hospital de estudo, no período da coleta de dados, por CCSAP.

**Relevância:** O estudo permitirá identificar a prevalência de não adesão à medicação de pacientes que hospitalizam por CCSAP, bem como os fatores associados à não adesão à medicação, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias, no âmbito da atenção primária, que orientem para a melhoria da adesão à medicação. Além disso, conhecer os custos devidos da não adesão permitirá avaliar os gastos impostos ao sistema de saúde, embasando o planejamento de políticas públicas de saúde.

**Palavras Chaves:** Adesão à medicação, Avaliação Econômica, Doenças Cardiovasculares, Sistema Único de Saúde

**SIGLAS E ABREVIATURAS**

AVC	Acidente Vascular Cerebral
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CCSAP	Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária
CSAP	Condições Sensíveis à Atenção Primária
DIC	Doença Isquêmica do Coração
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DCV	Doenças Cardiovasculares
ESF	Estratégia de Saúde da Família
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde/
PA	Pressão Arterial
TMG	Teste de Morisky-Green

## DEFINIÇÕES E TERMOS

**Doenças cardiovasculares:** referem-se a um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, que incluem doença coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática e doença cardíaca congênita (WHO, 2007).

**Acesso:** é um fator mediador entre a capacidade de produzir e oferecer serviços (ou produtos) e a produção e consumo real de tais serviços. Acesso a medicamentos se refere à disponibilidade dos medicamentos e a capacidade financeira para sua obtenção de forma equitativa (WHO, 2003).

**Medicamento:** produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). São preparações farmacêuticas produzidas por indústrias e farmácias de manipulação autorizadas, obedecendo a critérios técnicos e legais (BRASIL, 2001).

**Acesso aos medicamentos:** relação entre a necessidade de medicamentos e a oferta dos mesmos, na qual essa necessidade é satisfeita no momento e no lugar requerido pelo paciente com a garantia de qualidade e a informação suficiente para o uso adequado (LUIZA, 2002).

**Atenção Básica de Saúde:** constitui o primeiro nível da atenção à saúde no SUS, compreendendo um conjunto de ações de caráter individual e coletivo, que englobam a promoção da saúde, a prevenção de agravos, o tratamento, a reabilitação e manutenção da saúde (BRASIL, 2001).

**Adesão:** significa, do ponto de vista etimológico, junção, união, aprovação, acordo, manifestação de solidariedade, apoio; pressupõe relação e vínculo (SILVEIRA;RIBEIRO, 2005).

**Adesão ao tratamento:** grau em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir um regime alimentar e executar mudanças no estilo de vida –



corresponde às recomendações acordadas com um prestador de assistência sanitária" (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2004).

**Adesão à medicação:** refere-se ao ato de conformidade com as recomendações realizadas, diz respeito ao horário, a dosagem e a frequência de tomar a medicação (CRAMER et al., 2008).

**Resolutividade:** capacidade do serviço de solucionar os problemas que lhe são apresentados (HALAL et al., 1994).

**Condições sensíveis à atenção primária:** instrumento de avaliação da atenção primária e/ou da utilização da atenção hospitalar, podendo ser aplicada para avaliar o desempenho do sistema de saúde nos âmbitos nacional, estadual e municipal. As condições sensíveis à atenção primária estão definidas na Lista Brasileira de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (BRASIL, 2008).

**Condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária:** condições definidas a partir da lista brasileira de condições sensíveis à atenção primária, por meio dos descritores: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, angina e doenças cerebrovasculares (BATISTA et al., 2012).

**Complexidade do regime terapêutico:** consiste de múltiplas características do regime prescrito, incluindo, pelo menos, o número de diferentes medicamentos presentes no esquema, o número de doses por dia, o número de unidades por dosagem a cada dose, o número total de doses por dia e as relações da dose com a alimentação (MELCHIORS;CORRER;FERNANDEZ-LLIMOS, 2007).

**Avaliação econômica:** utiliza-se de instrumentos de avaliação, busca conciliar as necessidades de ordem técnica, resultados clínicos e custos de intervenções terapêuticas com a finalidade de identificar entre duas ou mais alternativas, aquela mais adequada a um grupo de indivíduos, instituição ou sociedade (SECOLI et al., 2005).

**Análise custo benefício:** comparação na qual tanto os insumos como os desfechos são medidos em valores monetários (SECOLI et al., 2005).

**Custo:** representa o valor de todos os insumos (trabalho, materiais, pessoal, entre outros) utilizados na produção e distribuição de bens e serviços (SECOLI et al., 2005).

**Custos diretos:** são aqueles relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva correspondendo aos cuidados médicos e não médicos (SECOLI et al., 2005).

**Custos indiretos:** são relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo ante o processo de adoecimento ou mortalidade precoce (SECOLI et al., 2005).

**Custos Intangíveis:** são custos de difícil mensuração monetária. São os custos da dor, do sofrimento, da tristeza, da redução da qualidade de vida (SECOLI et al., 2005).

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Lista brasileira de condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária .....	36
Tabela 2: Métodos diretos de medida da adesão à medicação .....	43
Tabela 3: Métodos indiretos de medida de adesão à medicação.....	44

### LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos que avaliaram a adesão ao tratamento em doenças cardiovasculares e fatores associados.....	56
Quadro 2: Cálculo de amostra para estudo de prevalência de não adesão à medicação .....	73
Quadro 3: Cálculo de amostra para estudo de associações .....	74
Quadro 4: Teste de Morinsky-Green .....	75
Quadro 5: Questionário <i>Brief Medication Questionnaire</i> .....	76
Quadro 6: Classificação e categorização das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde. ....	77
Quadro 7: Classificação e categorização das variáveis de utilização de serviços de saúde .....	78
Quadro 8: Classificação e categorização das variáveis relacionadas as características da farmacoterapia .....	79

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia para revisão de literatura.....	33
Figura 2 : Modelo teórico.....	66

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>32</b>
2.1 Doenças Cardiovasculares .....	33
2.1.1 Epidemiologia .....	33
2.1.2 Condições Cardiovasculares Sensíveis a Atenção Primária .....	35
2.1.3 Definições e tratamento.....	37
2.2 Adesão à medicação .....	41
2.2.1 Definição .....	41
2.2.2 Métodos para medir a adesão a medicação .....	43
2.2.3 Estudos que avaliaram a adesão à medicação em doenças cardiovasculares.....	45
2.2.4 Fatores associados à não adesão à medicação em doenças cardiovasculares .....	46
2.3 Avaliação econômica .....	61
2.3.1 Análise econômica das doenças cardiovasculares.....	62
<b>3 MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>64</b>
3.1 Modelo Teórico .....	65
<b>4 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>67</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>69</b>
5.1 Objetivo Geral.....	69
5.2 Objetivos Específicos .....	69
<b>6 HIPÓTESES.....</b>	<b>70</b>
<b>7 METODOLOGIA .....</b>	<b>71</b>
7.1 Delineamento .....	71
7.2 Local do estudo.....	71
7.3 População alvo e População do estudo .....	72
7.3.1 Critérios de inclusão .....	72
7.3.2 Critérios de exclusão .....	72
7.3.3 Cálculo do tamanho da amostra.....	73
7.4 Amostragem.....	74
7.5.1 Variável dependente.....	75

7.5.2	Variáveis independentes .....	77
7.6	Instrumentos .....	79
7.7	Seleção de pessoal e treinamento .....	80
7.8	Estudo piloto .....	80
7.9	Logística do estudo .....	81
7.10	Processamento e Análise dos dados .....	81
7.10.1	Entrada dos dados .....	81
7.10.2	Análise dos dados .....	81
7.11	Controle de qualidade .....	82
7.12	Avaliação econômica .....	82
7.12.1	Análise custo-benefício .....	82
7.12.2	Fonte de dados para análise custo-benefício .....	83
7.13	Considerações éticas .....	83
7.14	Divulgação dos resultados .....	84
<b>8</b>	<b>CRONOGRAMA .....</b>	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>ORÇAMENTO .....</b>	<b>86</b>
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>95</b>
	<b>ANEXO B – MANUAL DE INSTRUÇÕES – QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>100</b>
	<b>ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>118</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um importante problema de saúde pública e estão entre as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (MANSUR;FAVARATO, 2012). Sugere-se que 80% dos casos de morte por DCV estejam associados a fatores de risco já conhecidos, sendo eles preveníveis e/ou com tratamento disponível na atenção primária. Entre os fatores de risco vem sendo enfatizado o controle do diabetes mellitus, da obesidade, da inatividade física, do uso do tabaco, da hiperlipidemia e da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre estes, a HAS é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCV (MACKAY;MENSAH, 2004). Conforme estudo realizado por Cipullo e colaboradores (2010), a prevalência geral de HAS foi de 25,23%, aumentando com a idade, sendo que apenas 34% dos pacientes hipertensos estavam com a pressão arterial controlada.

A atenção primária, como porta de entrada do sistema de saúde, deve estar capacitada para atender as condições sensíveis à atenção primária (CSAP), sendo estas um conjunto de problemas de saúde para os quais a efetiva ação na atenção primária diminuiria o risco de hospitalizações (ALFRADIQUE et al., 2009). Entretanto, conforme estudo realizado por Alfradique e colaboradores (2009) em 2006, as internações por CSAP foram responsáveis por 28,5% do total de hospitalizados, excluindo parto. As condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária (CCSAP – Hipertensão, Angina *pectoris*, Insuficiência cardíaca e doenças cerebrovasculares) foram responsáveis por 17,2% das internações em estudo realizados em municípios goianos (BATISTA et al., 2012). Altas taxas de internações por CSAP em uma população ou grupo, como ocorre com as internações por CCSAP, podem indicar sérios problemas de acesso ao sistema de saúde ou de seu desempenho.

Neste contexto, vários fatores podem estar envolvidos na hospitalização de paciente por CCSAP, entre eles, à não adesão ao tratamento farmacológico, sendo esta considerada um dos principais fatores associados ao controle dos níveis pressóricos e prevenção de DCV (GEHI et al., 2007; BOWRY et al., 2011; BITTON et al., 2013; LABA et al., 2013). A baixa adesão ao tratamento tem sido apontada como uma das causas de internação, gerando custos para o sistema de saúde (BITTON et

al., 2013). Em um estudo realizado por Dragomir e colaboradores (2010) a baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo esteve relacionada com um maior risco de eventos vasculares, hospitalização e custos de saúde. Um aumento do nível de adesão desses agentes pode proporcionar uma melhor condição de saúde para os indivíduos e um ganho econômico para o sistema. Entre os pacientes hospitalizados, à baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo foi associada com o aumento dos custos em aproximadamente US \$ 3574 (IC95% 2.897 dólares - 4.249 dólares) por pessoa, dentro de um período de três anos (DRAGOMIR et al., 2010).

Em vista do panorama exposto, este projeto tem como objetivo avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária e seu impacto financeiro para o sistema de saúde.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Utilizou-se como estratégia de busca os termos “adesão à medicação”, “doenças cardiovasculares” e “custos e análises de custos”, incluindo os seus Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Heading (MeSH)*.

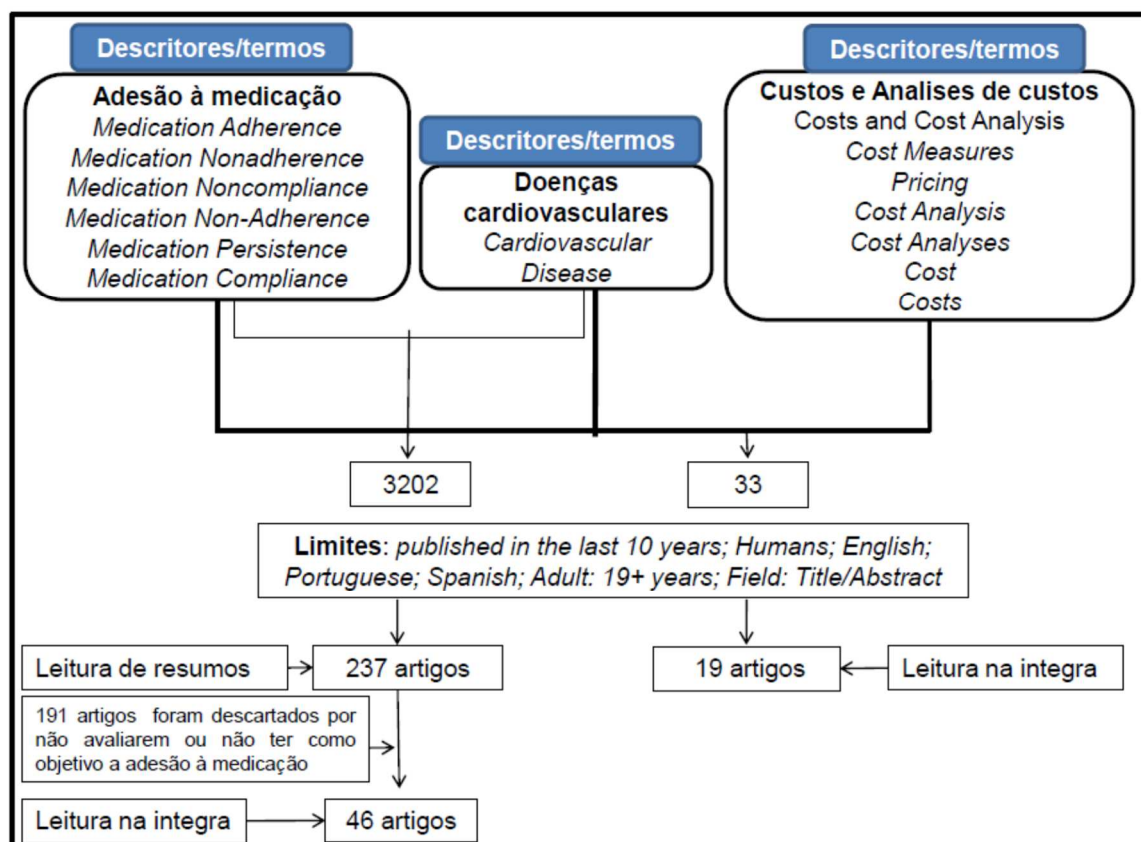
Inicialmente combinou-se no MEDLINE/pubmed os termos e descritores de adesão à medicação e doenças cardiovasculares: *Medication Adherence OR Medication Nonadherence) OR Medication Noncompliance) OR Medication Non-Adherence) OR Medication Persistence) OR Medication Compliance) AND Cardiovascular Disease*, resultando em 3202 artigos. Após, foram adicionados os limites: *published in the last 10 years; Humans; English; Portuguese; Spanish; Adult: 19+ years; Field: Title/Abstract*, resultando em 237 artigos.

Os títulos e seus respectivos resumos foram lidos e selecionamos de acordo com a relevância para o estudo. Resultaram 46 estudos lidos na íntegra para análise detalhada.

Posteriormente, combinaram-se os termos e descritores de “adesão à medicação”, “doenças cardiovasculares” e “custos e análise de custos” que resultou em 33 artigos reduzidos para 19 artigos, lidos na íntegra, com a inclusão dos mesmos limites. A busca foi concluída em fevereiro de 2014 e o processo detalhado na Figura 1.



**Figura 1:** Estratégia para revisão de literatura



Fonte: Elaborado pelo autor

## 2.1 Doenças do Aparelho Circulatório

### 2.1.1 Definição e Epidemiologia

As doenças cardiovasculares (DCV) são constituídas principalmente pelas doenças do coração, doenças vasculares do cérebro e doenças dos vasos sanguíneos. Entre os diferentes tipos de DCV estão a doença cardíaca isquêmica ou doença arterial coronariana (DAC), doenças da aorta e artérias, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca, doenças valvulares, arritmias cardíacas, doença cardíaca reumática, ataque isquêmico transitório, acidente vascular isquêmico, hemorragia subaracnóide e intracerebral, aneurisma da aorta abdominal, doença arterial periférica e cardiopatia congênita (MENDIS, S. et al., 2011). O termo síndrome coronariana aguda, mais usado atualmente, engloba um conjunto de manifestações clínicas incluindo três formas clínicas: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do

segmento ST (IAMSSST) e infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) (ANTMAN et al., 2000). Os principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares são o tabagismo, pressão arterial elevada (PA), colesterol total elevado (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), baixos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL), obesidade e diabetes mellitus (WHO, 2007).

As doenças cardiovasculares possuem alta prevalência, com complicações associadas, como acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (MANSUR;FAVARATO, 2012). Anualmente a cardiopatia isquêmica, acidentes vasculares cerebrais, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e outras cardiopatias são responsáveis por 15,9 milhões de óbitos (RIBEIRO;COTTA;RIBEIRO, 2012). Assim, essas doenças possuem considerável impacto na morbimortalidade das populações e há décadas, apesar do declínio, são as principais causas de morte em todo o mundo (SCHMIDT et al., 2011). O declínio da doença cardiovascular é maior para as doenças cerebrovasculares (34%) e para outras formas de doenças cardíacas (44%). A mortalidade por doença cardíaca hipertensiva, pelo contrário, aumentou 11%, passando para 13% do total de mortes atribuíveis para doença cardiovascular em 2007, em comparação com 30% para doenças isquêmicas do coração e 32% para doença cerebrovascular (SCHMIDT et al., 2011).

As doenças do aparelho circulatório são as principais causas de internações e geram o maior custo nesse componente do sistema de saúde nacional. Em 2007, 12,7% das hospitalizações não relacionadas a gestações e 27,4% das internações de indivíduos de 60 anos ou mais foram causadas por doenças do aparelho circulatório (SCHMIDT et al., 2011).

A hipertensão arterial sistêmica é responsável por 40,0% das mortes decorrentes de acidente vascular cerebral e por 25,0% por doença coronariana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010). O infarto agudo miocárdio geralmente resulta de aterosclerose, que ocorre como resposta à agressão do endotélio devido a hiperlipidemia, HAS, tabagismo, diabetes, entre outros (ANDERSON et al., 2007).

Apesar de não curável, a DCV em grande parte é prevenível. A modificação de fatores de risco como tabagismo, alcoolismo, inatividade física, obesidade, HAS, diabetes e hipercolesterolemia pode prevenir 90% dos casos do primeiro infarto agudo do miocárdio (COULTER, 2011). Estudos realizados desde a década de sessenta têm demonstrado a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos no controle da pressão arterial e redução da morbimortalidade associada. O tratamento medicamentoso tem indicações precisas; porém, a adoção de práticas que reduzam o consumo de sódio, o sedentarismo e a obesidade, entre outras medidas, estão indicadas a todos os pacientes (KRONISH;YE, 2013). O controle da pressão arterial vem diminuindo a mortalidade por doença cardiovascular e número de pacientes vem aumentando, porém 50% dos hipertensos não têm a pressão controlada (KRONISH;YE, 2013).

A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010). Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por AVC e 47% por doença isquêmica do coração - DIC) (LAWES;HOORN;RODGERS, 2001). No Brasil DCV têm sido a principal causa de morte. Em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório. Entre 1990 a 2006, observou-se uma tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular (SCHMIDT et al., 2011).

### **2.1.2 Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária**

Em todo mundo, diversos autores têm usado indicadores da atividade hospitalar como medida da efetividade da atenção primária à saúde. O conceito de problemas de saúde sensíveis aos cuidados ambulatoriais teve origem nos Estados Unidos no início da década de 1990, com os indicadores “*ambulatory care sensitive conditions*” e “*avoidable hospitalizations*”(BILLINGS et al., 1993). No Brasil, a portaria do Ministério da Saúde nº 221 de 17 de abril de 2008 (BRASIL, 2008) definiu, a partir da lista brasileira para a classificação de causas/condições de internação hospitalar, as internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (CSAP), sendo selecionadas a partir de problemas de saúde para os quais ações efetivas no nível da

atenção primária, tais como prevenção de doenças, diagnóstico e tratamento precoce de patologias agudas e o controle e acompanhamento de patologias crônicas, diminuiria o risco de internações (ALFRADIQUE et al., 2009).

Sendo assim, as condições sensíveis à atenção primária (CSAP) representam um conjunto de problemas de saúde para os quais a efetiva ação da atenção primária pode diminuir o risco de internações (DIAS-DA-COSTA et al., 2010). Altas taxas de internações por CSAP em uma população podem indicar problemas de acesso ao sistema de saúde ou de seu desempenho. Esse excesso de hospitalizações representa um alerta, que pode acionar mecanismos de análise e busca de explicações para a sua ocorrência (ALFRADIQUE et al., 2009).

Em 2006, as internações por condições sensíveis a atenção primária foram responsáveis por 28% do total de internações, excluindo partos. As causas mais frequentes foram gastroenterites (23,2%), insuficiência cardíaca (11,2%), asma (9,7%), doenças das vias aéreas inferiores (7,4%), pneumonias bacterianas (7,4%), infecções no rim e trato urinário (7,2%), doenças cerebrovasculares (6,5%) e hipertensão (5,2%) (ALFRADIQUE et al., 2009). Em um estudo realizado por Batista e colaboradores (2012) 17,2 % das internações entre 2000 a 2008 em 237 municípios goianos foram devido a condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária (CCSAP). Um recente estudo realizado no município de Maringá, analisou a tendência das internações por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária, de 2000 a 2011 e observou um declínio médio anual de 5,6 por 10.000 habitantes das taxas de CCSAP (LENTSCK, M. H.; SAITO, AC.; MATHIAS, TAD., 2017)

Na tabela 1 está descrita a lista brasileira de condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária, conforme a Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão (CID-10).

**Tabela 1:** Lista brasileira de condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária

<b>Grupo de causa</b>	<b>Código CID10</b>
Hipertensão arterial	I10, I11
Angina <i>pectoris</i>	I20, I24
Insuficiência cardíaca	I50, J81
Doenças cerebrovasculares	I63-I67, I69, G45 e G46

Fonte: adaptado de (BATISTA et al., 2012).

### 2.1.3 Definições e tratamento

#### 2.1.3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). É definida como pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, de acordo com o *VI Report of the Joint National Committee on Detection, Education, and Treatment of High Blood Pressure*, e validado para a população brasileira pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010).

A HAS associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010). A HAS é fator de risco para aterosclerose e trombose, as quais se exteriorizam, predominantemente, por acometimento isquêmico cardíaco, cerebral, vascular periférico e renal. É também causa de cardiopatia hipertensiva. Por decorrência do comprometimento cardíaco, a HAS também está associada à insuficiência cardíaca (FUCHS, 2004).

Estudos clínicos demonstraram que a detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares (CALHOUN et al., 2008). O tratamento não farmacológico tem como principal objetivo diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares por meio de modificações do estilo de vida que favoreçam a redução da pressão arterial. Está indicada a todos os hipertensos e igualmente aos indivíduos normotensos que apresentem alto risco cardiovascular. Dentre essas modificações, as que comprovadamente reduzem a pressão arterial são: redução da massa corporal, da ingestão de sal e do consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos com regularidade e a não utilização de drogas que elevam a pressão arterial. As razões que tornam benéficas as modificações do estilo de vida são: baixo custo e risco mínimo; redução da pressão

arterial, favorecendo o controle de outros fatores de risco; aumento da eficácia do tratamento medicamentoso e a redução do risco cardiovascular. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010; MANCIA et al., 2013)

O tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos deve não apenas reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. As evidências provenientes de estudos de desfechos clinicamente relevantes, com duração relativamente curta, de três a quatro anos, demonstram redução de morbidade e mortalidade em estudos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), inibidores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina (BRA II) e com antagonistas dos canais de cálcio, embora a maioria dos estudos utilizem, no final, associação de anti-hipertensivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA., 2010).

### 2.1.3.2 Angina

A cardiopatia isquêmica é decorrente do balanço inadequado entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de oferta de oxigênio diminuída (aterosclerose, trombose e espasmo coronariano). A cardiopatia isquêmica é sinônimo de doença arterial coronariana (POLANCZYK;GUS;FUCHS, 2004). A angina *pectoris* é a principal manifestação da doença isquêmica do coração. O sintoma anginoso ocorre devido à isquemia miocárdica e caracteriza-se por dor ou desconforto no peito, desencadeados principalmente pelo esforço físico e aliviados com o repouso. O comprometimento da luz coronariana por placa aterosclerótica - doença sistêmica e de caráter inflamatório - é sua principal causa, embora outras patologias, como hipertensão arterial, miocardiopatia hipertrófica e doença valvar aórtica possam, também, estar envolvidas. A angina pode ocorrer ainda entre indivíduos com coronárias normais em presença de espasmo arterial ou disfunção endotelial (ANDERSON et al., 2007).

A Doença Arterial Coronariana está dividida em angina estável e Síndrome Coronariana Aguda que compreende a angina instável e o infarto do miocárdio com

ou sem supra desnivelamento do segmento ST. A angina estável associa-se a placa aterosclerótica com estrutura íntegra (MORROW;GERSH, 2010). A dor ao esforço resulta de estreitamento da luz do vaso coronariano e perda de mecanismos endoteliais de vasodilatação. Estímulos ainda não conhecidos causariam o aumento da atividade inflamatória e vasoconstrição junto a placa, facilitando sua ruptura e formações de trombos. Dependendo do grau de obstrução, o evento pode evoluir para angina instável ou infarto do miocárdio (POLANCZYK;GUS;FUCHS, 2004)

Em pacientes com angina objetiva-se aliviar sintomas, diminuir morbidade, especialmente ocorrência de infarto do miocárdio, e aumentar a sobrevida. Terapia clínica, cirúrgica e angioplastia coronariana constituem alternativas disponíveis (POLANCZYK;GUS;FUCHS, 2004). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (tabagismo, história familiar, perfil lipídico, diabetes mellitus e pressão arterial elevada) foram estabelecidos a partir de estudos epidemiológicos de longa duração (LLOYD-JONES et al., 2006). Intervenções de prevenção primária e secundária destinadas a esses fatores de risco são eficazes quando usadas corretamente. Assim, é importante os profissionais da atenção primária realizarem a identificação dos pacientes em risco, que são mais susceptíveis de se beneficiarem da prevenção primária (ANDERSON et al., 2007).

O manejo clínico consiste em controlar fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, tabagismo, obesidade), além da administração de fármacos antianginosos e medicamentos capazes de reduzir a mortalidade na cardiopatia isquêmica estável (prevenção secundária), tais como o medicamento ácido acetilsalicílico e hipolipemiantes. Além disso, na prevenção e tratamento de crises de angina, usam-se betabloqueadores, nitratos, antagonistas do cálcio e antiagregantes plaquetários (ANDERSON et al., 2007).

#### 2.1.3.3 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (BOCCHI et al., 2009). As manifestações da insuficiência cardíaca (IC) são dispneia e fadiga, o que

pode limitar a tolerância ao exercício e a retenção de líquidos, podendo levar a congestão pulmonar e/ou edema periférico. A síndrome clínica da IC pode resultar de doenças do pericárdio, miocárdio, endocárdio, válvulas cardíacas ou de certas anomalias metabólicas, porém a maioria dos pacientes com IC tem sintomas devidos ao comprometimento da função miocárdica do ventrículo esquerdo (YANCY et al., 2013).

O tratamento da insuficiência cardíaca objetiva diminuição de sintomas, melhora de qualidade de vida e aumento da sobrevida. O manejo inicia com estabelecimento de diagnóstico etiológico, identificação de fatores de compensação e estimativa da contribuição relativa da disfunção diastólica. A insuficiência cardíaca pode ser compensada ou melhorada com correção cirúrgica de cardiopatia congênita e valvulopatia, revascularização em cardiopatia isquêmica e fármacos específicos em cardiopatia hipertensiva (GUS;ROHDE;FUCHS, 2004). Os medicamentos utilizados no tratamento da IC são os digitálicos, diuréticos e vasodilatadores que visam primariamente a melhora dos sintomas. Os fármacos vasodilatadores inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), o diurético espironolactona e os betabloqueadores mostraram ser capazes de aumentar a sobrevida em diversos ensaios clínicos (GUS;ROHDE;FUCHS, 2004; BOCCHI et al., 2009; YANCY et al., 2013).

#### 2.1.3.4 Doenças Cerebrovasculares

Conforme Silva (2004), define-se doença cerebrovascular como uma alteração patológica do tecido do sistema nervoso central em função de uma alteração dos vasos sanguíneos, o que normalmente ocorre em local intracraniano. A hemorragia subaracnóidea ocorre quando este sangramento ocorre no espaço subaracnóidea, enquanto o acidente vascular cerebral o sangramento ocorre no tecido cerebral. Já quando ocorre uma redução ou suspensão total da perfusão sanguínea a um ou mais locais arteriais cerebrais, acontece uma lesão neurológica denominada acidente vascular cerebral isquêmico.

Conforme descrito por Hart (2003), as doenças cardiovasculares exterioriza-se por abruptas manifestações neurológicas focais, decorrentes de isquemia (85%) ou sangramento (15%) em territórios vasculares particularizados, sendo denominada



acidente vascular encefálico (AVE). Embolização por trombos cardíacos é responsável por 15 a 20% dos acidentes vasculares isquêmicos. O restante deve-se a obstrução direta da circulação cerebral por aterotrombose ou à embolia por trombos formados em ramos mais calibrosos.

A prevenção primária da doença cerebrovascular consiste no controle da hipertensão arterial e abandono do hábito de fumar (BRONNER;KANTER;MANSON, 1995). O uso de anticoagulantes pela via oral é o tratamento de escolha para a prevenção secundária de novos acidentes encefálicos ou morte, sendo iniciada precocemente e mantida por tempo indeterminado (ROHDE;FUCHS;PICON, 2004).

## **2.2 Adesão ao tratamento farmacológico**

### **2.2.1 Definição**

Conforme Silveira e Ribeiro (2005), adesão, do latim *adhaesione*, significa, do ponto de vista etimológico, junção, união, aprovação, acordo, manifestação de solidariedade, apoio; pressupõe relação e vínculo. Adesão ao tratamento é um processo multifatorial que se estrutura em uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado; diz respeito, à frequência, à constância e à perseverança na relação com o cuidado em busca da saúde. Portanto, o vínculo entre profissional e paciente é fator estruturante e de consolidação do processo, razão pela qual deve ser considerado para que se efetive. Adesão também é entendida como “um meio para alcançar um fim”, um caminho para a manutenção ou melhora da saúde, com isso diminuindo os sinais e sintomas de uma patologia e melhorando a sua sobrevida (MILLER et al., 1997).

Existem outros termos utilizados como sinônimos para adesão como: aderência, observância, complacência, fidelidade e *compliance*. Os termos em inglês *adherence* e *compliance* são traduzidos para o português como adesão e observância e são utilizados de forma intercambiável. Entretanto, eles possuem conotações diferentes: *adherence* pressupõe que o paciente concordou com as recomendações fornecidas. Já o termo *compliance* implica passividade (BROWN;BUSSELL, 2011). Os

autores em inglês utilizam o termo *compliance* para estudos que avaliam o relacionamento médico-paciente, preferindo, assim a utilização do termo adesão, já que *compliance* sugere que o paciente segue as “ordens” do médico e que o plano de tratamento não é baseado na aliança ou contrato estabelecido entre ambos (GUSMÃO;MION JR, 2006).

Sendo assim, a adesão ao tratamento é considerada como o comportamento do paciente relacionado à saúde, sendo mais que o simples ato de utilizar os medicamentos prescritos. Vários são os conceitos utilizados para definir a adesão. Segundo Haynes, Taylor e Sackett (1979), adesão é o comportamento de uma pessoa que corresponde às recomendações fornecidas por uma equipe de saúde, no que diz respeito a tomar medicamentos, seguir uma dieta ou, até mesmo, mudar o estilo de vida. Adesão ao tratamento é um conceito diferente com adesão à medicação (GUSMÃO;MION JR, 2006). Adesão ao tratamento refere-se a numerosos outros comportamentos inerentes a saúde, como exposto no conceito de Haynes, Taylor e Sackett, que vão além do simples seguimento da prescrição de medicamentos, envolvendo aspectos referentes ao sistema de saúde, fatores socioeconômicos, além de aspectos relacionados ao tratamento, paciente e a doença (HAYNES;TAYLOR;SACKETT, 1979; GUSMÃO;MION JR, 2006).

A OMS adotou uma definição para adesão como sendo “[...] O grau em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir um regime alimentar e executar mudanças no estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um prestador de assistência sanitária” (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2004). Já o termo adesão à medicação refere-se ao ato de conformidade com as recomendações realizadas, diz respeito ao horário, a dosagem e a frequência de tomar a medicação (CRAMER et al., 2008).

Como exposto, os termos utilizados para definir a adesão ao tratamento e adesão à medicação são diferentes, entretanto as dimensões que podem influenciar na adesão são comuns em ambos os conceitos. Para a OMS a adesão é um fenômeno multidimensional determinada pela interação de cinco fatores denominados de “dimensões”: sistema de saúde, fatores socioeconômicos, fatores relacionados ao paciente, fatores relacionados à doença e fatores relacionados ao tratamento (SABATÂE, 2003).

## 2.2.2 Métodos para medir a adesão à medicação

Os métodos disponíveis para medir a adesão a medicação são divididos em diretos e indiretos. Cada método possui suas vantagens e desvantagens. As tabelas 2 e 3 descrevem os principais métodos de avaliação da adesão à medicação, como também as vantagens e desvantagens.

Os métodos diretos (Tabela 2) procuram confirmar se realmente o medicamento foi administrado. São eles: observação direta da administração do medicamento, concentração plasmática do fármaco e adição de um marcador do medicamento ingerido. Esses métodos são caros, onerosos para o sistema de saúde, suscetíveis a distorção por parte do paciente e não está disponível para todos os medicamentos. No entanto, para alguns medicamentos, é método eficiente e comum para avaliar a adesão (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; OIGMAN, 2006).

**Tabela 2:** Métodos diretos de medida da adesão à medicação

<b>Método</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Observação direta da administração do medicamento	Melhor acurácia	Os pacientes podem esconder comprimidos na boca e, em seguida, descartá-las; impraticável para uso rotineiro
Concentração plasmática do fármaco	Permite a determinação da concentração do medicamento	Análise quantitativa nem sempre disponível, onerosa, requer amostra de diferentes fluidos do organismo e pode ser afetada por fatores biológicos.
Adição de um marcador do medicamento ingerido	Permite análise semi-quantitativa do estado fixo do medicamento	Nem sempre é fácil combinar o marcador com o medicamento, requer amostra de fluidos corporais

Fonte: (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; OIGMAN, 2006)

Os métodos indiretos (Tabela 3) não comprovam que o paciente realmente ingeriu o medicamento, são eles: autorrelato do paciente, opinião do médico, diário do paciente, contagem de comprimidos, reabastecimento de receitas, resposta clínica e monitorização eletrônica da medição no número de tomada, entre outros.

**Tabela 3:** Métodos indiretos de medida de adesão à medicação

<b>Método</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Autorrelato	Simple, barato, método mais utilizado no contexto clínico	Resultados facilmente distorcidos pelos pacientes
Opinião do médico	Fácil, barata frequentemente de alta especificidade	Baixa sensibilidade, superestima adesão
Diário do paciente	Permite simples correlação com eventos externos e/ou reações adversas	Resultados facilmente distorcidos pelos pacientes
Contagem de comprimidos	Fornecer taxa média de adesão	Fácil do paciente subverter os dados de manipulação; colaboração do paciente trazer os frascos de volta
Reabastecimento da receita	Fornecer taxa média de adesão	Trabalhoso, requer programa de computação e de centralização dos registros e das farmácias.
Resposta clínica	Fácil e barata	A resposta clínica não depende apenas da adesão (por exemplo: aumento do metabolismo, má absorção, falta de resposta)
Monitorização eletrônica dos medicamentos	Mais preciso, os resultados são facilmente quantificados; rastreia padrões de tomadas dos medicamentos	Oneroso, exige o retorno de visitas e download de dados de frascos de medicamentos

Fonte: (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; OIGMAN, 2006)

Os questionários de autorrelato são os instrumentos mais utilizados por apresentarem baixo custo e aplicação factível em grandes populações, apesar da baixa sensibilidade e acurácia. Além disso, o maior problema das entrevistas estruturadas é a superestimava da adesão, pois o paciente pode esconder do entrevistador ou do médico a forma como realmente realizou o tratamento. Entretanto, a limitação dos questionários estruturados é discutida para qualquer tipo de levantamento(FARMER, 1999) (LEITE;VASCONCELLOS, 2003).

São descritos na literatura alguns questionários para entrevistas direcionadas para adesão à medicação. Entre eles estão: teste do Morisky, Green e Levine (TMG)(MORISKY;GREEN;LEVINE, 1986) e o teste de *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) (SVARSTAD et al., 1999).

Morisky, Green e Levine (MORISKY;GREEN;LEVINE, 1986) desenvolveram uma questionário estruturado com quatro itens (MMAS-4) específicas sobre o regime terapêutico. A análise psicométrica foi utilizada para avaliar a unidimensionalidade e confiabilidade, juntamente com a validade concorrente usando o controle da pressão

arterial. Os pacientes com escores elevados de aderência foram significativamente mais propensos a ter alcançado o controle da pressão arterial do que aqueles com baixa pontuação. O instrumento teve sensibilidade de 81% e especificidade de 44% (FARMER, 1999). Em 2008 este instrumento foi atualizado para uma escala de 8 itens (MMAS-8) e complementado com itens adicionais para abordar vários aspectos do comportamento aderente, com o objetivo de determinar a adesão a tratamentos anti-hipertensivos (MORISKY et al., 2008

O *Brief Medication Questionnaire*, desenvolvido por Svarstad e colaboradores (SVARSTAD et al., 1999), é um instrumento dividido em três domínios que identificam barreiras à adesão quanto a regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso na perspectiva do paciente. No estudo original apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 100% no domínio regime. Em estudo realizado por Ben, Neumann e Mengue (BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012) com objetivo de analisar a confiabilidade e o desempenho da versão em português TMG e do BMQ, observou-se que o BMQ possui um desempenho melhor que o TMG. O BMQ apresentou sensibilidade de 77% e especificidade de 58% no domínio regime, já o TMG apresentou sensibilidade de 61% e especificidade de 36%.

### **2.2.3 Estudos que avaliaram a adesão à medicação em doenças cardiovasculares**

A questão da adesão à terapêutica tem sido discutida e estudada por profissionais de saúde por se tratar de um ponto fundamental para a resolubilidade de um tratamento (LEITE;VASCONCELLOS, 2003). Uma meta-análise de dados sobre 376.162 pacientes de 20 estudos avaliando a adesão por meio de frequência de retirada dos medicamentos prescritos para sete classes obteve uma média de adesão em todos os estudos de 57% (IC 95% 50-64) após um período médio de 24 meses. A adesão foi menor para as tiazidas (42%) do que para os bloqueadores dos receptores da angiotensina (61%) na prevenção primária (NADERI;BESTWICK;WALD, 2012)

Estima-se que cerca de dois terços dos pacientes hipertensos não têm seus níveis pressóricos adequados devido, em grande parte, ao seguimento incorreto do tratamento medicamentoso. Estudos internacionais e nacionais mostram grande variação nas taxas de adesão e de abandono observadas. Essa variação deve-se a

vários fatores, entre eles o método de medida utilizado, o ponto de corte adotado para a definição de adesão e a seleção da amostra estudada. (KRONISH;YE, 2013)

Um estudo realizado na Holand (BREEKVELDT-POSTMA et al., 2008), os pesquisadores encontraram que, ao longo de um período de dois anos após o início do tratamento, aqueles pacientes não tiveram adesão à medicação tiveram um aumento de 15% no risco (IC95% 1,00-1,33) de hospitalização por infarto do miocárdio. Em uma revisão sistemática realizada por Bitton colaboradores, publicada em 2013, os autores relataram que a maioria dos estudos publicados sobre adesão são retrospectivos e utilizam a base de dados das seguradoras de saúde e registros de farmácias da América do Norte, Europa e Israel. Os estudos, na sua maioria, avaliaram a adesão as estatinas e anti-hipertensivos sozinhos ou em combinação. Esses estudos usaram uma variedade de métodos para avaliar a adesão: proporção de dias cobertos com os medicamentos, contagem direta de medicamentos e questionários de autorrelato (BITTON et al., 2013). Na revisão sistemática realizada por Gehi (GEHI et al., 2007), a média de adesão à medicação foi de 57,5% (IC95% 52% - 62,7%). Estudos com contagem de comprimidos apresentaram adesão 62,1% (IC95% 49,7% - 73,8%) e o autorrelato 54,6% (IC95% 47,7% - 61,5%).

No quadro 1 estão sumarizados em ordem decrescente de publicação os principais estudos que avaliaram a adesão ao tratamento em doenças cardiovasculares.

## **2.2.4 Fatores associados à não adesão à medicação em doenças cardiovasculares**

### **2.2.4.1 Sexo**

A relação entre sexo e adesão à medicação não apresenta consistência na literatura. No estudo de Giroto (2013), na análise bivariada, as mulheres apresentaram maior adesão à medicação, entretanto, na análise multivariada, está associações não apresentou diferença. Neste mesmo estudo foi avaliado a adesão ao tratamento não farmacológico e após controle para fatores de confusão, os homens apresentaram maior adesão a prática regular de atividade física (GIROTO et al., 2013).

No estudo de Pittman e colaboradores (2011), não se observou diferença entre homens e mulheres, exceto para o uso de betabloqueadores. Aproximadamente 20% dos homens que utilizam betabloqueadores não aderem à medicação, o que pode ser explicado devido aos efeitos de impotência e redução da libido causada por essa classe de medicamentos.

Os estudos sobre a associação entre sexo e não adesão à medicação são controversos. Sendo assim, esta relação deve ser melhor investigada de forma a detectar o grupo populacional que necessita de maior orientação.

#### 2.2.4.2 Idade

A associação entre idade e não adesão à medicação está bem estabelecida na literatura. Diversos estudos apontam que os indivíduos de maior faixa etária tendem a aderir melhor à medicação (KRIPALANI;GATTI;JACOBSON, 2010; SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010; TUPPIN et al., 2010; PITTMAN et al., 2011; COHEN et al., 2012; KARAKURT;KAŞIKÇI, 2012; GIROTTO et al., 2013; UDE et al., 2013). Estudo realizado na Alemanha com 677 pacientes hipertensos a chance de adesão à medicação é aproximadamente três vezes maior nos indivíduos da faixa etária de 68 a 73 anos quando comparados com os indivíduos com idade igual ou inferior à 58 anos (OR=2,74; IC95%: 1,05-7,14) (UDE et al., 2013).

Os motivos nos quais os jovens aderem menos à medicação, não estão claros. O estudo de Kripalani; Gatti e Jacobson (2010) sugere que os indivíduos mais jovens estão menos acostumados a tomar os medicamentos ou não priorizam o seu uso. Outro estudo sugere que aumento da idade está ligado à maior prevalência de doenças crônico-degenerativas, podendo tornar o indivíduo mais preocupado com a saúde, aumentando a adesão à medicação (GIROTTO et al., 2013). Assim, é importante avaliar esta associação em busca dos motivos nos quais os indivíduos mais jovens aderem menos ao tratamento.

#### 2.2.4.3 Cor da pele

A OMS sugere que a raça é um fator que influencia à não adesão (SABATÂE, 2003). Alguns estudos têm reportado relação entre a raça e não adesão à medicação.

Entretanto, foram encontrados quatro estudos que avaliaram a não adesão em pacientes com doença cardiovascular (KRIPALANI;GATTI;JACOBSON, 2010; SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010; COHEN et al., 2012; MARCUM et al., 2012). Destes, apenas o estudo de Marcum (MARCUM et al., 2012) encontrou diferença entre raça e não a adesão. No referido estudo, após o controle das variáveis de confusão, verificou-se que os participantes negros eram entre 85 a 114% mais propensos a relatar a não adesão à medicação do que os participantes brancos. Esse dado é importante, pois as diferenças raciais na adesão à medicação podem levar a resultados negativos de saúde entre as minorias (GELLAD;HAAS;SAFRAN, 2007). Assim, estudos são necessárias para entender melhor a relação entre raça e adesão à medicação, a fim de planejar intervenções que diminuam as disparidades raciais.

#### 2.2.4.4 Situação de moradia e conjugal

A situação de moradia, ou seja, se o indivíduo mora sozinho ou não, e a situação conjugal, podem tanto ser consideradas como indicadores socioeconômicos, como também caracterizarem o arranjo domiciliar, revelando a rede de apoio que o portador de morbidades crônicas possui em relação aos cuidados em saúde. Em um estudo realizado com hipertensos, os indivíduos casados apresentaram aproximadamente 10% maior adesão quando comparados com os não casados (OR=1,10 IC95%1,03-1,18), revelando assim a importância de avaliar esta variável para compreender o contexto que ocorre à não adesão ao tratamento farmacológico.

#### 2.2.4.5 Escolaridade

O nível de escolaridade está relacionado com a capacidade de compreensão do tratamento a ser seguido. Em estudo realizado na Turquia, foi observado que os indivíduos com baixa escolaridade tendem a não aderir à medicação (64,1%  $p < 0,01$ ) (KARAKURT;KAŞIKÇI, 2012).

Outros estudos avaliaram a escolaridade, entretanto não encontraram relação com a não adesão à medicação (KRIPALANI;GATTI;JACOBSON, 2010; SANTA-



HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010; COHEN et al., 2012; MARCUM et al., 2012; GIROTTTO et al., 2013; HUTHER et al., 2013).

Sendo assim, esta relação deve ser melhor investigada de forma a detectar se a escolaridade é um fator associado à não adesão para o grupo populacional estudado.

#### 2.2.4.6 Renda familiar

A renda familiar influencia na capacidade de comprar os medicamentos. Conforme estudo realizado nos Estados Unidos com 897 indivíduos com HAS, ICC ou diabetes, os indivíduos com baixa renda familiar (<\$25,000) possuem uma chance de aproximadamente três vezes maior de não aderir à medicação (OR=2,62; IC95%:1,54-4,46) e os que relataram que a renda não é suficiente para atender as necessidade possuem odds quatro vezes maior de não aderir à medicação (MARCUM et al., 2012)

Conforme estudo realizado no Brasil (SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010), o subgrupo de pessoas inseridas no mercado de trabalho, em especial aqueles trabalhadores não qualificados e com baixo poder aquisitivo, apresenta maior risco de não adesão à medicação. Segundo a OMS (SABATÂE, 2003), alguns fatores como: baixo nível socioeconômico, pobreza, analfabetismo, baixo nível educacional, desemprego, alto custo de transporte e alto custo dos medicamentos são fatores reportados com um efeito significativo na adesão à medicação.

#### 2.2.4.7 Situação ocupacional

Os estudos sobre situação ocupacional e não adesão ao tratamento farmacológico divergem quanto aos seus achados, sendo necessários mais estudos. O estudo realizado por Santa-Helena, Nemes e Eluf (2010) aponta para menor adesão à medicação no subgrupo de pessoas inseridas no mercado de trabalho, em especial os trabalhadores não qualificados e com baixo poder aquisitivo. Já o estudo de Girotto e colaboradores (2013) à não adesão foi superior nos indivíduos com trabalho remunerado.

#### 2.2.4.8 Tabagismo

Apenas os estudos de Giroto e colaboradores (2013) e Marcum e colaboradores (2012) avaliaram esta variável, não demonstrando significância estatística. Entretanto, no estudo de Giroto na análise bruta, os não fumantes ou ex-fumantes demonstraram uma maior adesão à medicação (62,2%). O tabagismo reflete o cuidado que indivíduo tem com sua saúde e, conseqüentemente, reflete no comportamento frente ao tratamento farmacológico, sendo assim alvo de investigação no presente estudo, a fim de compreender a relação entre essas variáveis.

#### 2.2.4.9 Consumo de bebida alcoólica

Na literatura foi encontrado apenas um estudo que avaliou o consumo de bebidas alcoólicas e a adesão à medicação, no qual detectou que a adesão ao tratamento farmacológico se associou ao não consumo regular de bebidas alcoólicas (RP=2,62; IC95%:1,15-5,95). Segundo o autor, isso aponta que comportamentos de proteção a saúde estão fortemente associados a medidas de controle da HAS e que a redução do consumo de bebidas alcoólicas e combate ao tabagismo devem fazer parte do manejo da HAS (GIROTO et al., 2013). Esta variável pode ser interpretada como um marcador de comportamento, da mesma forma que o tabagismo.

#### 2.2.4.10 Autopercepção de saúde

A autopercepção de saúde foi objeto de estudo de Marcum e colaboradores (2012), sendo que os indivíduos que relataram autopercepção de saúde como regular/ruim referiram não adesão 40% superior aos indivíduos que relataram boa autopercepção de saúde. Esta variável reflete as alterações no estado de saúde do indivíduo e que podem levá-lo a usar medicamentos. Entretanto, esse dado indica que os indivíduos que tem problemas com adesão, percebem a sua saúde de forma regular/ruim, sendo necessários mais estudos para avaliar esta relação.

#### 2.2.4.11 Comorbidades

Nos estudos que avaliaram as comorbidades e não adesão à medicação observou-se que a adesão à medicação varia dependendo da comorbidade e do número de comorbidades que o indivíduo apresenta.

No estudo realizado na Turquia (KARAKURT;KAŞIKÇI, 2012), os indivíduos que possuem múltiplas doenças aderem menos aos medicamentos (60,3%;  $p < 0,05$ ). Segundo o autor, este fato se deve a uma maior resistência desses pacientes em usar medicamentos e ao aparecimento mais frequente de efeitos colaterais, pois doenças concomitantes normalmente exigem a utilização de mais de um medicamento.

Em estudo realizado na França (TUPPIN et al., 2010) após ajuste para fatores de confusão, os indivíduos com comorbidades (neoplasia, doença renal, DPOC, Alzheimer, Parkinson e depressão) apresentaram uma prevalência de não adesão à medicação superior aos indivíduos que não possuíam estas comorbidades. Segundo o autor para indivíduos com DPOC os betabloqueadores estão contraindicados, entretanto esta combinação estava presente, levando a reações adversas e, conseqüentemente, à não adesão à medicação (57,9%;  $p < 0,0001$ ). Já para os indivíduos com comorbidades graves (neoplasia, doença renal, Alzheimer, Parkinson) o pensamento da proximidade com a morte leva os indivíduos a não aderirem à medicação para a DCV.

No estudo realizado nos Estados Unidos (MARCUM et al., 2012), o câncer foi um fator de proteção para adesão à medicação (OR=0,68; IC95% 0,47-0,99). Esta relação não está clara na literatura, sendo necessário medir as crenças sobre os medicamentos e os níveis de motivação, que podem ser importantes para descrever essa associação. Já distúrbios do sono (OR=1,49; IC95% 1,07-2,07) e quedas (OR=1,38; IC95% 1,01-1,88) foram fatores de risco para adesão como descrito em outros estudos (BERRY et al., 2010; RIEGEL et al., 2011).

Conforme o estudo realizado no Brasil (GIROTTO et al., 2013) na análise bivariada, os indivíduos que relataram serem portadores de Diabetes e ter infarto/ AVC prévios apresentaram melhor adesão à medicação 71,6% e 78,6% ( $p < 0,05$ ), respectivamente. Após o controle para fatores de confusão, os indivíduos que tiveram Infarto/ AVC prévios possuem uma chance de adesão à medicação 25% superior aos indivíduos que não tiverem essas complicações (RP=1,25; IC95% 1,07-1,46).

Assim, conforme Girroto e colaboradores (GIROTTI et al., 2013), os indivíduos que apresentam outras comorbidades, além da hipertensão, podem receber mais atenção dos profissionais e serviços de saúde, o que pode resultar em melhora nos índices de adesão ao tratamento farmacológico. Entretanto, como os estudos são controversos quanto as comorbidades, é importante avaliar este fator, a fim de se conhecer as comorbidades que mais impactam na não adesão à medicação.

#### 2.2.4.12 Número de medicamentos e complexidade da farmacoterapia

Em relação à complexidade da farmacoterapia, encontra-se na literatura uma gama de definições, onde algumas são mais simples, envolvendo somente o número de medicamentos e/ou o número de doses por dia, e outras mais abrangentes, englobando todos os aspectos que possam estar relacionados ao fármaco e sua administração. No entanto, de modo geral, se aceita que a complexidade farmacoterapêutica consiste de múltiplas características do regime prescrito, incluindo, pelo menos, o número de diferentes medicamentos presentes no esquema, o número de doses por dia, o número de unidades por dosagem a cada dose, o número total de doses por dia e as relações da dose com a alimentação (MELCHIORS;CORRER;FERNANDEZ-LLIMOS, 2007).

O desenvolvimento constante de novos fármacos, as mudanças de perfil epidemiológico e o predomínio de doenças crônicas aumentam a necessidade de múltiplos medicamentos e o resultado disto são terapias de maior complexidade. A complexidade é um dos principais obstáculos para a adesão ao tratamento, pois consiste no número de diferentes medicamentos, no número de doses por dia e em restrições alimentares por dose (MELCHIORS;CORRER;FERNANDEZ-LLIMOS, 2007).

Pacientes com regime terapêutico mais complexo tendem a aderir menos ao tratamento que, além de aumentar a probabilidade de interação ou reação adversa à complexidade, está relacionada com percepções, habilidades e circunstâncias individuais sendo que o que pode ser simples a uma pessoa pode ser complexo para outra. Estudos apontam que medicamentos que necessitam de uma administração especial aumentam a complexidade do tratamento causando a não aderência,

havendo, portanto, uma relação inversa entre o número de doses diárias com a adesão ao tratamento (MELCHIORS;CORRER;FERNANDEZ-LLIMOS, 2007)

Entretanto, poucos estudos avaliaram a relação entre a complexidade do tratamento em pacientes com doenças cardiovasculares. O estudo de Huther e colaboradores (2013) avaliou o índice de complexidade. O estudo de Ude e colaboradores (2013) avaliou um indicativo da complexidade através da necessidade da divisão do comprimido. Já os estudos de Pitmann e colaboradores (2011), Marcum e colaboradores (2012) e Cohen e colaboradores (2012) avaliaram apenas o número de medicamentos utilizados. Portanto, não se observa um padrão ouro para avaliar a complexidade do tratamento, dificultando as comparações. Apenas na meta análise realizada por Choudhry e colaboradores (2011) observou-se associação entre que a média de medicamentos utilizados foi de 11,4 medicamentos e para cada medicamento adicional ocorreu uma redução 1,6% na adesão à medicação.

Sendo assim, é importante avaliar a variável complexidade do tratamento e sua relação com a adesão à medicação para, se necessário, elaborar estratégias que diminuam a complexidade dos tratamentos, podendo melhorar a adesão à medicação de pacientes com DCV.

#### 2.2.4.13 Reação adversa a medicamentos

O relato de reações adversas aos medicamentos (RAM) é uma variável investigada em poucos estudos. Apenas o estudo de Santa-Helena e colaboradores (2010) e Pittman e colaboradores (2011) estudaram esta variável, sendo que apenas no segundo estudo encontrou-se relação e entre relato de RAM aos medicamentos e não adesão. Aproximadamente 20% dos homens que utilizam betabloqueadores não aderem à medicação, o que pode ser explicado devido as reações adversas de impotência e redução da libido causada por essa classe (PITTMAN et al., 2011).

Entretanto, conforme a WHO (SABATÂE, 2003), os relatos de RAM estão associados à não adesão ao tratamento medicamentoso. Assim, são necessários mais estudos para avaliar a relação entre não adesão ao tratamento farmacológico e o relato de RAM.

#### 2.2.4.14 Acesso aos medicamentos

A definição de acesso aos medicamentos expressa a “relação entre a necessidade de medicamentos e a oferta dos mesmos, na qual a necessidade é satisfeita no momento e no lugar requerido pelo paciente, com a garantia da qualidade e a informação suficiente para o uso adequado”(LUIZA, 2002). No Brasil, existem milhões de pessoas que não têm acesso aos medicamentos. Apesar das diferentes metodologias, as prevalências de acesso aos medicamentos em estudos populacionais variam de 87% a 90% (PANIZ et al., 2008; AZIZ et al., 2011; BERTOLDI et al., 2012; BOING et al., 2013). O acesso aos medicamentos se dá mediante a disponibilidade destes, a capacidade aquisitiva das pessoas, sua acessibilidade geográfica e aceitabilidade, levando ao uso racional do produto (WHO, 2014).

A medida de acesso a medicamentos é importante, pois indica a qualidade e a resolutividade de um sistema de saúde, além de contribuir para a construção de estratégias de intervenção e reorientação das políticas de medicamentos. O acesso insuficiente aos medicamentos está diretamente associado com piora do estado de saúde, maior uso de terapias adicionais, aumento no número de retornos aos serviços de saúde e gastos adicionais nos tratamentos (ARRAIS et al., 2005)

O acesso aos medicamentos, conforme a OMS, é um dos fatores determinantes na adesão ao tratamento farmacológico (SABATÂE, 2003). Conforme estudo realizado no Brasil (SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010) a não adesão ao tratamento farmacológico foi maior entre aqueles precisaram comprar seus medicamentos (OR=4,9 IC95%: 1,6-15,3), demonstrando que a falta de acesso gratuito pode determinar a não adesão à medicação, sendo necessários mais estudos para avaliar esta associação.

#### 2.2.4.15 Utilização dos serviços de saúde

A utilização dos serviços de saúde é considerada um indicador da qualidade da atenção, uma vez que está vinculada a continuidade da assistência prestada aos portadores de morbidades crônicas (MENDOZA-SASSI;BÉRIA, 2001). As variáveis de utilização dos serviços de saúde que serão estudadas, são: tempo desde a última consulta, consulta em pronto socorro ou internação hospitalar nos últimos 12 meses,

tipo de serviço que presta assistência (particular, convênio ou SUS) e a satisfação com o serviço de saúde.

Os estudos sugerem que indivíduos que tiveram sua última consulta há mais de seis meses (OR=1,7 IC95%: 1,1-2,6) apresentam risco maior de não adesão (SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010). No estudo de Girroto e colaboradores (2013) a maior frequência de consultas médicas associou-se a adesão à medicação (RP=1,29; IC95%: 1,07-1,55). O autor acrescenta que o acesso e o vínculo aos serviços e profissionais de saúde geram maior conhecimento sobre sua condição, o que pode contribuir para um melhor cumprimento da terapia medicamentosa. Já no estudo realizado na França (TUPPIN et al., 2010) os indivíduos de baixa renda com cobertura de saúde completa obtiveram baixa adesão à medicação (53,3% p<0,001). Segundo o autor, na França os indivíduos de baixa renda teoricamente possuem acesso gratuito a internações e tratamento ambulatorial. Este resultado pode se justificar pela falta de ajuste para comorbidades, visto que esse grupo possui uma vasta gama de comorbidades e alta taxa de internações hospitalares (TUPPIN et al., 2010).

Como observado, há controvérsias quanto à associação entre a utilização dos serviços de saúde e a adesão à medicação, sendo necessário mais estudos para investigar esses fatores.

**Quadro 1:** Estudos que avaliaram a adesão ao tratamento em doenças cardiovasculares e fatores associados

Autor/ano/local	Título do estudo	Tipo de estudo/ amostra	Instrumento para avaliação da adesão	Desfecho avaliado (%)	Exposições avaliadas	Exposições associadas ao desfecho (%)
(GIROTTTO et al., 2013) Brasil	Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial	Transversal 385 hipertensos usuários de uma unidade de Saúde da Família	Autorrelato: instrumento elaborado pelo autor	Adesão: 59,9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Trabalho remunerado</li> <li>• Classificação econômica</li> <li>• Acesso a plano de saúde</li> <li>• Atendimento em ESF</li> <li>• Monitoramento da PA</li> <li>• Consultas médicas</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Ingestão de bebidas alcoólicas</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Colesterol</li> <li>• Infarto/AVC prévios</li> <li>• Mudança na alimentação</li> <li>• Atividade física regular</li> </ul>	<p><u>Análise Bivariada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo feminino (62,8%)</li> <li>• Faixa Etária (50 a 79) (66,9%)</li> <li>• Ter recebido ao menos uma consulta ao ano (67,3%)</li> <li>• Não ingestão de bebida alcoólica regular (61,1%)</li> <li>• Infarto/AVC prévio (78,6%)</li> <li>• Diabetes (71,6%)</li> <li>• Não fumantes ou ex-fumantes (62,2%)</li> </ul> <p><u>Análise Multivariada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa Etária (50 a 79): RP=2,37 IC95%(1,58-3,54)</li> <li>• Ter recebido ao menos uma consulta ao ano: RP=1,29 IC95% (1,07-1,55)</li> <li>• Não ingestão regular de bebidas alcoólicas RP=2,62 IC95%(1,15-5,95)</li> <li>• Infarto/AVC prévio RP=1,25 (1,07-1,46)</li> </ul>
(GREZZANA ;STEIN;PELLANDA, 2013) Brasil	Adesão ao Tratamento e Controle da Pressão Arterial por Meio da Monitoração Ambulatorial de 24 Horas	Transversal 143 pacientes hipertensos	Autorrelato: TMG  Contagem de comprimidos	Não adesão: 14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão Arterial</li> </ul>	



Autor/ano/local	Título do estudo	Tipo de estudo/ amostra	Instrumento para avaliação da adesão	Desfecho avaliado (%)	Exposições avaliadas	Exposições associadas ao desfecho (%)
(HUTHER et al., 2013) Alemanha	<i>Incomplete medication adherence of chronically ill patients in German primary care</i>	Transversal 190 indivíduos com doenças crônicas	Autorrelato: questionário Medication Adherence Report Scale (MARS-D)	Não adesão: 62,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Situação de emprego</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Índice de complexidade médio</li> <li>• Hipertensão</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• IMC</li> </ul>	
(UDE et al., 2013) Alemanha	<i>Adherence to antihypertensive: feasibility of two self-report instruments to investigate medication-taking behavior in German community pharmacies</i>	Transversal 677 pacientes em tratamento com ATH	Autorrelato: TMG Questionário curto: 19 questões – QC, enviado por e-mail: 428 indivíduos Questionário longo: 29 questões (QL) aplicado pelo farmacêutico: 249 Indivíduos	Não adesão: QC: 41,8% QL: 28,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Número de ATH</li> <li>• Monitoramento da PA</li> <li>• Uso de medicação para diabetes</li> <li>• Uso de medicação para dislipidemia</li> <li>• Uso de medicação antiagregante plaquetária</li> <li>• Dividir o comprimido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Análise Multivariada (adesão):</u></li> <li>• Faixa etária (58-67 anos) OR=2,50 IC95% (1,09-5,77)</li> <li>• Faixa etária (68-73 anos) OR=2,74 IC95% (1,05-7,14)</li> <li>• Uso de 3 ATH OR=3,45 IC95% (1,19-10,03)</li> <li>• Uso de antiagregante plaquetário OR=2,12 IC95% (1,0-4,52)</li> </ul>
(COHEN et al., 2012) Estados Unidos	<i>Predictors of medication adherence post-discharge: the impact of patient age, insurance status and prior adherence</i>	646 pacientes com DCV	Autorrelato: TMG	Adesão: Pós-alta: 95% (DP = 10,2%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Raça</li> <li>• Estado civil</li> <li>• Acesso a plano de saúde</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Teste cognitivo</li> <li>• Teste para conhecimento sobre saúde</li> <li>• Número de medicamentos</li> <li>• Adesão previa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade: a cada 10 anos aumenta 1% o score de adesão IC95% (0,4% - 2,0%)</li> <li>• Plano de saúde privado</li> </ul>

Autor/ano/local	Título do estudo	Tipo de estudo/ amostra	Instrumento para avaliação da adesão	Desfecho avaliado (%)	Exposições avaliadas	Exposições associadas ao desfecho (%)
(KARAKURT ;KAŞIKÇI, 2012) Turquia	<i>Factors affecting medication adherence in patients with hypertension</i>	Descritivo  750 pacientes com Hipertensão	Autorrelato	Não adesão à prescrição: 57,9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Renda</li> <li>• Tempo que possui HAS</li> <li>• Complicações por HAS</li> <li>• Frequência de visitas ao médico</li> <li>• Controle da PA;</li> <li>• Comorbidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa etária 70-79 anos (66,1%)</li> <li>• Baixa escolaridade (64,1%)</li> <li>• Sem complicações da HAS (64,4%)</li> <li>• PA Irregular (66,7%)</li> <li>• Presença de comorbidades (60,3%)</li> </ul>
(MARCUM et al., 2012) Estados Unidos	<i>Prevalence and correlates of self-reported medication non-adherence among older adults with coronary heart disease, diabetes mellitus, and/or hypertension</i>	Transversal  897 indivíduos com HAS, ICC ou DM.	Autorrelato: TMG e Custo relacionado à não adesão (CRN – 2)	Não adesão: 40,7% TMG 7,9% CRN-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Raça</li> <li>• Estado civil</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Teste para conhecimento sobre saúde</li> <li>• Número de medicamentos</li> <li>• Número de DCV</li> <li>• Osteoporose</li> <li>• Câncer</li> <li>• Depressão</li> <li>• Teste cognitivo</li> <li>• AVC</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Atividade física</li> <li>• Autopercepção de saúde</li> <li>• Quedas</li> <li>• Distúrbios de sono</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Renda familiar</li> <li>• Necessidades não atendidas pela renda</li> <li>• Plano de saúde</li> <li>• Hospitalização nos últimos 6 meses</li> </ul>	<p><u>TMG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raça negra: OR= 1,48; IC 95% (1,12-1,95)</li> <li>• Baixo conhecimento sobre saúde OR=1,32; IC 95% (1,01-1,72)</li> <li>• 3 condições cardiovasculares: OR=0,62; IC 95% (0,39-0,99)</li> <li>• Ruim/regular autopercepção de saúde: OR=1,40; IC 95% (1,02-1,92)</li> <li>• Quedas: OR=1,51; IC 95% (1,14-2,01)</li> <li>• Distúrbios do sono: OR=1,48; IC 95% (1,12-1,96)</li> </ul> <p><u>CRN-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raça Negra: OR= 2,23; IC 95% (1,36-3,65);</li> <li>• Estado civil casado: OR=0,37 (0,21-0,65)</li> <li>• Ruim/regular autopercepção de saúde: OR=2,03; IC 95% (1,21-3,40)</li> <li>• Baixa renda: OR=2,62; IC 95% (1,54-4,46)</li> <li>• Necessidades não atendidas pela renda: OR=4,36; IC 95% (2,04-9,33)</li> </ul>

Autor/ano/local	Título do estudo	Tipo de estudo/ amostra	Instrumento para avaliação da adesão	Desfecho avaliado (%)	Exposições avaliadas	Exposições associadas ao desfecho (%)
(PITTMAN et al., 2011) Estados Unidos	<i>Adherence to Statins, Subsequent Healthcare Costs, and Cardiovascular Hospitalizations</i>	Coorte retrospectiva  381,422 indivíduos	Reabastecimento da receita	Adesão: 67,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Comorbidades</li> <li>• Número total de medicamentos</li> <li>• Número de hospitalizações</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa etária 55-64 (53,7%)</li> <li>• Homens (59,2%)</li> <li>• Doença coronariana (15,9%)</li> <li>• HAS (53,3%)</li> </ul>
(TUPPIN et al., 2010) França	<i>Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization</i>	Coorte  11604 indivíduos após 6 meses da hospitalização por Infarto do miocárdio	Contagem de comprimidos.	Não Adesão: 50%: combinação (b-bloqueador + Estatina + IECA + Aspirina ou Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>• Sexo</li> <li>• Cobertura de saúde completa para pessoas de baixa renda</li> <li>• Comorbidades</li> <li>• Motivo da internação previa (6 meses)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa etária (<math>\leq 54</math>):52,4%(<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>• Homens: 53,3% (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Cobertura de saúde completa para pessoas de baixa renda: 55,9% (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Neoplasia: 54,8% (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>• Doença Renal:67,3%(<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• DPOC:57,9% (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• Alzheimer: 67,6% (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• Parkinson: 62,9% (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>• Depressão: 54,9% (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>
(KRIPALANI; GATTI;JACOBSON, 2010) Estados Unidos	<i>Association of age, health literacy, and medication management strategies with cardiovascular medication adherence</i>	Transversal retrospectivo  434 indivíduos com DCV	Autorrelato: TMG  Reabastecimento da receita	Não adesão: 50%: TMG 43,4%:reabastecimento da receita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Raça</li> <li>• Estado civil</li> <li>• Trabalho remunerado</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Teste de conhecimento sobre saúde</li> <li>• Teste cognitivo</li> <li>• HAS</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faixa etária &lt;65 anos: OR=2,0 IC95% (1,2-3,4)</li> </ul>

Autor/ano/local	Título do estudo	Tipo de estudo/ amostra	Instrumento para avaliação da adesão	Desfecho avaliado (%)	Exposições avaliadas	Exposições associadas ao desfecho (%)
(SANTA-HELENA;NE MES;ELUF NETO, 2010) Brasil	Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família	Transversal 595 hipertensos	Autorrelato: QAM-Q	Não adesão: 53,1% (IC95%: 49-57,2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raça</li> <li>• Escolaridade</li> <li>• Renda individual</li> <li>• Ocupação</li> <li>• Situação ocupacional</li> <li>• Classe econômica</li> <li>• Condições de moradia</li> <li>• Tempo desde a última consulta</li> <li>• Comparecimento as consultas</li> <li>• Consulta no pronto-socorro ou internação hospitalar no ultimo 12 meses</li> <li>• Tipo de serviço que presta assistência</li> <li>• Fonte de obtenção dos medicamentos</li> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Estado civil</li> <li>• Religião</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Consumo de bebida alcoólica</li> <li>• Prática de atividade física</li> <li>• Interrupção prévia do tratamento</li> <li>• Satisfação com o serviço de saúde</li> <li>• Comorbidades</li> <li>• Transtornos mentais comuns</li> <li>• Número de medicamentos</li> <li>• Número de ATH</li> <li>• Esquema posológico</li> <li>• Relato de reações adversas</li> <li>• Tempo de tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Análise Univariada</u></li> <li>• Raça negra: OR=1,7 IC95% (1,1-2,6)</li> <li>• Faixa etária até 49 anos: OR=1,9 IC95% (1,2-3,2)</li> <li>• Menos satisfeito com o serviço de saúde: OR=1,5 IC95% (1,0-2,0)</li> <li>• <u>Análise multivariada:</u></li> <li>• Trabalhadores braçais não qualificados: OR=3,2 IC95% (1,8-5,8)</li> <li>• Trabalhando OR=1,6 IC95% (1,1-2,4)</li> <li>• Classe econômica C/D/E: OR=1,7 IC95% (1,1-2,4)</li> <li>• Tempo desde a última consulta maior que 6 meses: OR=1,7 IC95% (1,1-2,6)</li> <li>• Tipo de serviço médico SUS: OR=1,8 IC95% (1,1-2,7)</li> <li>• Fonte dos medicamentos precisou comprar: OR=4,9 IC95% (1,6-15,3)</li> <li>• Interrompeu o tratamento (sim): OR=1,7 IC95% (1,2-2,5)</li> <li>• Tempo de tratamento até 3 anos: OR=1,6 IC95% (1,0-2,4)</li> <li>• Número de medicamentos (1-2): OR=1,7 IC95% (1,1-2,6)</li> <li>• Presença de transtorno mental comum: OR=1,9 IC95% (1,3-2,6)</li> </ul>

### 2.3 Avaliação econômica

Nos últimos anos tem crescido entre as autoridades responsáveis pela definição de políticas e investimentos de saúde a preocupação com a efetividade e o custo das ações de saúde. Embora as preocupações tradicionais com a qualidade da assistência à saúde, a cobertura e o acesso aos serviços permaneçam importantes, cada vez mais os responsáveis pelas decisões no setor, seja no âmbito público ou privado, tem se preocupado em obter o melhor resultado possível com os recursos disponíveis. Isto se deve principalmente à três fatores: a tendência sempre crescente dos custos da saúde frente a recursos sempre limitados, a crescente pressão de usuários e consumidores cada vez mais organizados e exigentes e a identificação de muitas fontes de desperdícios na organização e prestação de serviços de saúde (COUTTOLENC, 2001). A elevação dos gastos com saúde pode ser explicada por vários fatores, dentre os quais se destacam o envelhecimento populacional, as transformações nas estruturas de morbimortalidade da população e introdução de novas tecnologias de saúde (SECOLI et al., 2005). A avaliação econômica em saúde utiliza instrumentos de avaliação e busca conciliar as necessidades de ordem técnica, resultados clínicos e custos de intervenções terapêuticas com a finalidade de identificar entre duas ou mais alternativas, aquela mais adequada a um grupo de indivíduos, instituição ou sociedade (SECOLI et al., 2005).

Os medicamentos são os agentes primários no contexto terapêutico, e, portanto, considerados insumos indispensáveis às ações de saúde, sendo responsáveis pelo impacto positivo nos indicadores de morbimortalidade. Entretanto, o impacto econômico tem preocupado a sociedade como um todo. Os medicamentos são muito visados nos cortes governamentais e privados, justamente por representarem um dos itens que mais encarecem os custos dos serviços de saúde (SECOLI et al., 2005).

A relação entre medicamentos e a economia é estudada pela farmacoeconomia e representa a descrição e análise de custos da terapia medicamentosa para o sistema de saúde e sociedade (GUIMARÃES et al., 2007). Assim, qualquer método que traga informações sobre custos e efeitos de um medicamento pode ser utilizado como base para a realização de uma avaliação farmacoeconômica.

O custo representa o valor de todos os insumos (trabalho, matérias, pessoal, entre outros) utilizados na produção e distribuição de bens ou serviços. Os custos

podem ser classificados como: diretos, indiretos e intangíveis. Os diretos são associados aos cuidados médicos e medicamentos, enquanto os indiretos são caracterizados pela perda de capacidade produtiva dos pacientes em consequência da morbidade ou mortalidade. Os intangíveis, por sua vez, são associados à dor e ao sofrimento e são os mais difíceis de quantificar e avaliar, pois consideram a qualidade de vida dos indivíduos. Além da mensuração dos custos, a farmacoeconomia também analisa os benefícios econômicos e não econômicos, tais como efeitos na saúde e aumento na expectativa e na qualidade de vida (ROBERTSON;LANG;HILL, 2003; SECOLI et al., 2005). São quatro os tipos de estudos farmacoeconômicos: Análise de minimização de custos; Análise de custo-benefício; Análise de custo-efetividade e Análise de custo-utilidade (GUIMARÃES et al., 2007). No presente estudo para avaliação econômica da não adesão à medicação será utilizada a análise custo-benefício.

Análise de custo-benefício é realizada para determinar a aplicabilidade de uma opção terapêutica em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas. Nessa análise avalia-se os custos e as consequências em valores monetários, ou seja, os benefícios também são avaliados em termos monetários (BRASIL, 2009). O horizonte temporal do estudo tomará como base o curso natural da condição das morbidades investigadas e o provável impacto que a intervenção em estudo tenha sobre ele, tentando capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Na perspectiva do órgão gestor do Sistema Único de Saúde - SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público deverão ser computados (RASCATI, 2010)

### **2.3.1 Análise econômica das doenças cardiovasculares**

Estudos sobre custos hospitalares e ambulatoriais com medicamentos por algumas doenças crônicas vêm demonstrando o impacto econômico dessas doenças para o SUS, bem como que o diabetes e a hipertensão são potenciais preditores clínicos para o agravamento dos casos, aumento do tempo de internação e apresentam consequentemente associação positiva com maior custo de tratamento (MARINHO et al., 2011). Em um estudo que avaliou o custo da insuficiência cardíaca no SUS o custo com hospitalizações e os gastos com medicamentos representam os

principais componentes dos custos diretos representando respectivamente 39,7% e 38,3% do custo direto da IC (ARAUJO et al., 2005).

Peixoto et al. (2004) verificaram que doenças do aparelho circulatório foram responsáveis pela maior proporção dos custos com internações hospitalares, reforçando o fato de que o tratamento farmacológico é fundamental para reduzir complicações e os custos para tratá-las ou minimizá-las. O benefício de tratar a HAS consiste na redução de IAM, AVC, insuficiência cardíaca e outras consequências.

O estudo realizado no Brasil por Dib, Riera e Ferraz (2010) estimou o custo direto anual do tratamento da HAS em aproximadamente US\$ 398,9 milhões para o sistema público e US\$ 272,7 milhões para o privado, o que representou 0,08% do PIB de 2005. O custo para o sistema público com medicamentos representou 52% deste valor e 8,2% com o manejo das crises hipertensivas.

Uma revisão sistemática com 20 artigos relacionados à adesão em indivíduos com doença coronariana encontrou três estudos que a alta adesão melhorou significativamente os resultados de saúde e reduziu os custos anuais para prevenção secundária da doença coronariana (redução de US \$ 294 e \$ 868 por paciente, o que equivale a 10,1% a 17,8 % de redução de custos comparando os grupos de alta e de baixa adesão) (BITTON et al., 2013).

No estudo realizado nos Estados Unidos a adesão as estatinas esteve associado a reduções nos custos totais de saúde e hospitalizações relacionadas com a doença cardiovascular. Os custos diretos de saúde no grupo aderente foram US\$10.198± \$39,4 (média ±DP) versus US\$11.102 ± \$84,3 (média ±DP) ( $p < 0,001$ ) para uma o grupo não aderente (PITTMAN et al., 2011).

### 3 MARCO TEÓRICO

As doenças cardiovasculares referem-se a um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos que incluem doença coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática e doença cardíaca congênita. Denomina-se de CCSAP um grupo de problemas de saúde na qual a efetiva ação da atenção primária reduz o risco de hospitalizações. Assim, as internações por CCSAP medem de forma indireta a efetividade dos serviços de saúde do portador de doença cardiovascular. Os usuários que têm acesso de forma resolutive aos serviços de atenção primária possuem probabilidade menor de ter agravada a sua DCV ou de hospitalizar por esse motivo. No estado de Goiás entre 2000 a 2008 17,2% do total das internações foram devido a CCSAP (BATISTA et al., 2012).

Um dos fatores associados a internações hospitalares é a baixa adesão ao tratamento, gerando custos para o sistema de saúde (BITTON et al., 2013). Segundo a OMS a adesão refere-se ao grau em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir um regime alimentar e executar mudanças no estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um prestador de assistência sanitária. Os fatores de não adesão podem ser classificados em três grandes grupos: os fatores socioeconômicos, os relacionados à comunicação e os motivacionais (BAROLETTI;DELL'ORFANO, 2010).

Os fatores demográficos (idade, sexo, cor da pele, situação conjugal) assim como os socioeconômicos (escolaridade, renda familiar e situação ocupacional) refletem diretamente no acesso aos medicamentos. As mulheres e os indivíduos mais velhos utilizam mais os serviços de saúde (DIAS-DA-COSTA et al., 2008). O maior acesso aos serviços e profissionais de saúde gera maior conhecimento sobre a condição dos indivíduos, o que pode contribuir para um melhor cumprimento da terapia medicamentosa (GIROTTO et al., 2013). Além disso, o acesso aos medicamentos, conforme Leite e Vasconcellos (2003) deve ser o primeiro fator a ser analisado em países como o Brasil, onde a falta de acesso é um fator crucial, pois se o paciente tem acesso ao medicamento, então ele está em condições de aderir ou não ao tratamento. Em uma meta-análise (BOWRY et al., 2011) o alto custo dos medicamentos foi determinante à não adesão.

O nível de escolaridade está relacionado com a capacidade de compreensão do tratamento medicamentos a ser seguido (KARAKURT;KAŞIKÇI, 2012),



influenciado diretamente outro fator determinante da adesão: a comunicação adequada das instruções de como tomar o medicamento. Certas atitudes do prescritor, como linguagem, tempo dispensado para a consulta, atendimento acolhedor, respeito com verbalizações e questionamentos dos pacientes influenciam a comunicação adequada (LEITE;VASCONCELLOS, 2003). A comunicação inadequada é frequentemente multifatorial, sendo circunstâncias agravantes a inclusão de outras línguas, barreiras culturais, alfabetização funcional baixa, abuso de drogas ou álcool e doenças mentais. Os indivíduos com depressão ou outras doenças cognitivas e psiquiátricas, os etílicos e os pacientes não brancos têm sido associados com o risco de baixas taxas de adesão (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2004).

Outro fator importante é a motivação, o paciente pode ter acesso aos medicamentos, ter compreendido adequadamente como tomá-los, entretanto, por fatores motivacionais não adere ao tratamento. A ausência de sintomas, em algumas fases das doenças cardiovasculares, é um dos fatores motivacionais citados na literatura para não adesão ao tratamento (BAROLETTI;DELL'ORFANO, 2010). Além disso, os estudos relatam que a ocorrência de reações adversas também é um fator importante para os indivíduos não aderirem ao tratamento farmacológico (BOWRY et al., 2011).

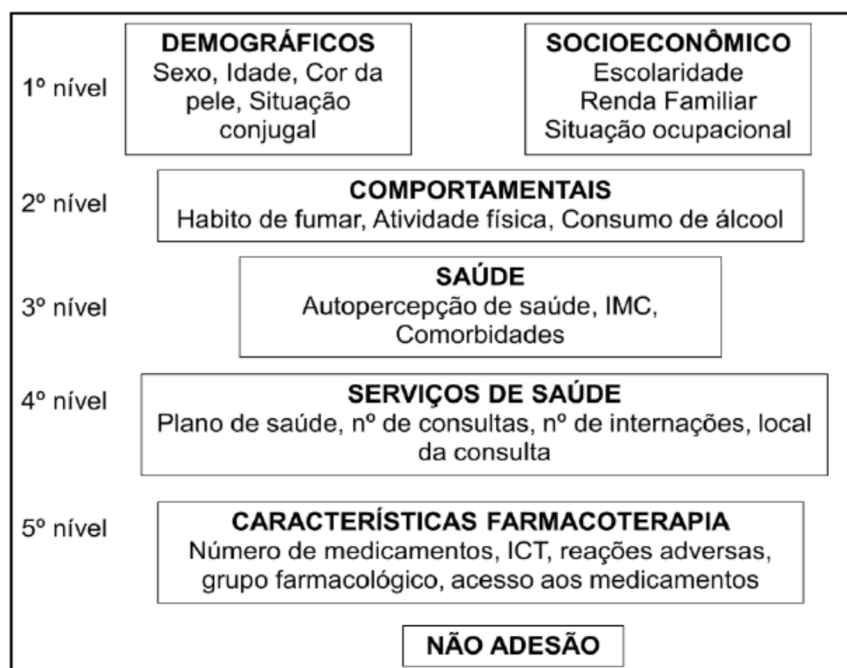
A complexidade da farmacoterapia e número de medicamentos são fatores que influenciam tanto a compreensão da farmacoterapia quanto a motivação. O maior número de medicamentos prescritos e a complexidade do esquema terapêutico estão relacionados com percepções, habilidades e circunstâncias dos indivíduos, sendo que uma terapia farmacológica que pode ser simples e de fácil compreensão para um indivíduo pode ser complexo e de difícil compreensão para outro, desmotivando o seu uso e conseqüentemente levando à não adesão. (LEITE;VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORI;CORRER;FERNANDEZ-LLIMOS, 2007).

### **3.1 Modelo Teórico**

O modelo conceitual de análise do presente estudo abrange cinco níveis hierárquicos. Situados mais distalmente (primeiro nível), encontram-se os fatores demográficos (sexo, idade e cor da pele) e socioeconômicos (escolaridade, renda familiar e situação ocupacional), os quais podem ser fatores determinantes das

variáveis comportamentais, tabagismo, sedentarismo e consumo de bebida alcoólica (segundo nível). As variáveis acima citadas se inter-relacionam e determinam, por sua vez, a situação de saúde do indivíduo (morbidades e autopercepção de saúde), situadas no terceiro nível. Destacam-se o nível econômico, idade e saúde do indivíduo, como principais variáveis que determinam a utilização de serviços de saúde (quarto nível) que por sua vez determinam as características da farmacoterapia (número de medicamentos, grupo farmacológico, acesso ao medicamento, relato de efeitos adversos e complexidade farmacoterapêutica) dispostas no nível mais proximal (quinto nível). As variáveis do quinto nível, por sua vez, podem interferir na não adesão ou adesão ao tratamento farmacológico, uma vez que a adesão à medicação é um processo complexo determinado por inúmeros fatores.

**Figura 2 : Modelo teórico**



Fonte: elaborado pelo autor

#### 4 JUSTIFICATIVA

A não adesão às recomendações de conduta farmacoterapêutica é uma causa cada vez mais reconhecida para a ocorrência de hospitalizações e aumento da mortalidade por DCV, tendo como consequência o aumento dos custos de saúde (KRONISH;YE, 2013). A não adesão às recomendações farmacológicas é notavelmente comum, conforme demonstrado por uma revisão sistemática que revelou percentuais médios de adesão de cerca de 50% a 79%, dependendo do número de doses diárias. Abandono do tratamento farmacológico, incluindo o placebo, foi associado a um aumento da mortalidade em pacientes com hiperlipidemia, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva e aqueles que tiveram um infarto do miocárdio (GEHI et al., 2007)

Tratamentos crônicos ou de longa duração, como ocorre nas DCV têm, em geral, menor adesão, visto que os esquemas terapêuticos exigem um grande empenho do paciente, que, em algumas circunstâncias, necessitam modificar seus hábitos de vida para cumprir seu tratamento (BROWN;BUSSELL, 2011). Outro aspecto importante é a polifarmácia a qual esses indivíduos, muitas vezes, estão expostos e que podem tornar o esquema terapêutico complexo, exigindo maior atenção, memória e organização diante dos horários de administração dos fármacos (ROCHA et al., 2008).

Nesse sentido, cresce o papel da atenção primária, pois é na atenção básica que a maioria dos problemas de saúde deveriam ser resolvidos para não gerar custos ao sistema de saúde com internações posteriores. Porém, estudos revelam oportunidades perdidas de detecção de fatores de risco que, se tratados adequadamente, preveniriam complicações posteriores. Um estudo sobre fatores de risco para a Doença Arterial Coronariana demonstrou grande percentual de oportunidades perdidas de detecção de fatores de risco, pois quando a razão que leva o adulto a unidade de saúde é outra que não a consulta médica, em 52,7% das vezes a pressão arterial não é verificada e 67,3% dos pacientes não são pesados. Mesmo quando o motivo busca por atendimento é, de fato, a consulta, 15,4% dos pacientes não têm a pressão verificada e 54,5% não são pesados (MEDINA et al, 2000).

Estes resultados indicam a falta de integralidade nas ações de saúde no que se refere a medidas preventivas e de promoção à saúde, refletindo nas taxas de internações por condições sensíveis a atenção primária. As internações por CSAP

têm se expandido como um indicador indireto do acesso à saúde no primeiro nível de atenção, pressupondo que as pessoas internadas por CSAP não receberam atenção de saúde efetiva no momento oportuno, levando a um agravamento de sua condição clínica, exigindo a hospitalização (NEDEL et al., 2011). Conforme estudo de Dias-da-Costa (2010) em 2005, a taxa de internações por CSAP no Rio Grande do Sul foi de 413,1 por 100 mil habitantes. No estudo realizado em municípios goianos 17,2% das internações por CSAP foram devido às condições cardiovasculares (CCSAP), revelando uma falha na resolutividade da atenção primária para as DCV.

Assim, este trabalho se justifica pela importância de se estudar e conhecer os fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico de pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária e de mensurar o impacto financeiro da não adesão ao tratamento farmacológico, subsidiando o desenvolvimento de ações voltadas para o cuidado que ampliem o acesso e o vínculo à atenção básica e, conseqüentemente, oriente para a adesão diminuindo os gastos para o sistema de saúde.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis a atenção primária e seu impacto financeiro para o sistema de saúde.

### 5.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil dos pacientes que hospitalizam por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária.
- Caracterizar as hospitalizações por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária (CCSAP) – Hipertensão, Angina *pectoris*, Insuficiência Cardíaca, Doenças cerebrovasculares.
- Avaliar a não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por CCSAP.
- Avaliar a associação dos fatores sociodemográficos, comportamentais, ocupacionais, antropométricos, de saúde, de utilização de serviços de saúde e características da farmacoterapia com a não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizaram por CCSAP.
- Realizar uma avaliação de custo-benefício para mensurar o impacto financeiro das hospitalizações por CCSAP em pacientes que não aderiram ao tratamento farmacológico.

## 6 HIPÓTESES

Considerando os objetivos específicos propostos, foram formuladas as hipóteses abaixo relacionadas com base na revisão de literatura.

- A não adesão ao tratamento farmacológico com indivíduos que hospitalizam por CCSAP será superior a 50%.
- Mais da metade dos indivíduos que hospitalizam por CCSAP terão um índice elevado de complexidade da farmacoterapia.
- A não adesão ao tratamento farmacológico será maior nos seguintes grupos:
  - Homens, com idade inferior a 60 anos, baixa escolaridade, solteiros ou que moram sozinhos.
  - Indivíduos sedentários, que fumam, com maior consumo de álcool, maior número de comorbidades, pior percepção de sua saúde e sem episódio anterior de infarto/AVC;
  - Indivíduos que consultam com menor frequência, com maior número de medicamentos em uso, com maior complexidade da farmacoterapia, com relato de efeitos adversos e que possuem limitado acesso aos medicamentos.

## **7 METODOLOGIA**

### **7.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo epidemiológico com delineamento transversal e de avaliação econômica com coleta de dados primários. O estudo prevê duração de um ano, envolvendo pacientes de trinta anos ou mais, de ambos os sexos, que internaram pelo Sistema Único de Saúde no Hospital de Ensino em Santa Cruz do Sul, RS. O delineamento transversal também justifica a realização de uma análise econômica do tipo custo-benefício, com coleta de dados primários de efetividade, os quais refletem a prática clínica em uso.

### **7.2 Local do estudo**

O município de Santa Cruz do Sul localiza-se na região conhecida como Vale do Rio Pardo, a 155 km de Porto Alegre, com uma população de aproximadamente 118.000 habitantes. O município possui uma área de 733.409km<sup>2</sup> e conta com 64 estabelecimentos de saúde com atendimento do SUS.

O Hospital Santa Cruz é uma entidade filantrópica, mantida pela Associação Pró-Ensino em Santa Cruz – APESC, com 104 anos de prestação de serviços na área hospitalar, oferecendo 191 leitos de internação, com 23 mil metros quadrados de área construída. Em 2012 conquistou o credenciamento como unidade de assistência em alta complexidade cardiovascular, sendo referência para a 8<sup>o</sup> e 13<sup>o</sup> Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS).

A população dos municípios da 8<sup>o</sup> CRS totaliza 208.634 habitantes e integram os municípios: Cachoeira do Sul (sede), Caçapava do Sul, Encruzilhada do Sul, Novo Cabrais, Cerro Branco, Lagoa Bonita do Sul, Sobradinho, Ibarama, Passa Sete, Segredo, Arroio do Meio e Estrela Velha. Já a população dos municípios da 13<sup>o</sup> CRS totaliza 342.307 habitantes e integram os municípios: Santa Cruz do Sul (sede), Pantano Grande, Rio Pardo, Vale Verde, Passo do Sobrado, Venâncio Aires, Mato Leitão, Vera Cruz, Sinimbu, Gramado Xavier.

### **7.3 População alvo e População do estudo**

A população alvo serão os adultos de 30 anos ou mais, de ambos os sexos, portadores de doenças cardiovasculares em tratamento farmacológico que hospitalizam pelo Sistema Único de Saúde por CCSAP.

A população de estudo serão todos os adultos de 30 anos ou mais que internarem por CCSAP no período do estudo. Cada paciente será entrevistado uma única vez ao longo da investigação, ou seja, independente se ele internar várias vezes no período do estudo.

No caso de incapacidade parcial ou total do participante para responder o questionário, as questões serão realizadas ao cuidador.

#### **7.3.1 Critérios de inclusão**

Os pacientes elegíveis para este estudo serão aqueles que internarem pelo Sistema Único de Saúde, no Hospital Santa Cruz no período de agosto de 2014 a julho de 2015, com 30 anos ou mais, de ambos os sexos, sob tratamento farmacológico prévio e com diagnósticos relacionados a doenças cardiovasculares presentes na lista de condições sensíveis a atenção primária conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima revisão (CID-10): Hipertensão arterial (I10 e I11), Angina *Pectoris* (I20 e I24), Insuficiência Cardíaca (I50 e J81) e doenças cerebrovasculares (I63-I67, I69, G45 e G46) (BATISTA et al., 2012).

#### **7.3.2 Critérios de exclusão**

Serão excluídos do estudo os pacientes que não residirem nos municípios integrantes da 8<sup>o</sup> e 13<sup>o</sup> CRS, por se tratar de um estudo de avaliação econômica relativo à atenção básica local, aqueles que tiverem seu diagnóstico alterado ao longo do período de hospitalização para outro não contemplado nos critérios de inclusão e aqueles com déficit cognitivo e sem um responsável capaz de responder ao questionário.



### 7.3.3 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho de amostra foi realizado no programa Epi Info 6.0. Para o estudo descritivo de prevalência de não adesão à medicação utilizou-se os parâmetros do Quadro 2, considerando nível de confiança de 95%.

**Quadro 2:** Cálculo de amostra para estudo de prevalência de não adesão à medicação

<b>Descritivo</b>				
<b>Estudo de prevalência</b>	<b>Prevalência Estimada</b>	<b>Erro aceitável</b>	<b>Número de pessoas</b>	<b>Acréscimo 10% para perdas e recusas</b>
Não adesão	50%	4	600	660

Fonte: Elaborado pelo autor

Para o estudo de associação entre o desfecho e as variáveis independentes foram considerados nível de confiança de 95% e poder de 80%. A frequência de algumas exposições foi baseada no artigo de Girotto e colaboradores (GIROTTTO et al., 2013) e no caso da exposição não ter sido avaliada nesse estudo considerou-se a frequência de não adesão nos não expostos de 37% e risco relativo de 1,5. Considerou-se ainda um acréscimo de 10% para perdas e recusas e de 15% para controle de possíveis fatores de confusão. No quadro 3 encontra-se descrito o cálculo de amostra para o estudo de associações.

**Quadro 3:** Cálculo de amostra para estudo de associações

<b>Análítico</b>					
<b>Estudo de associações</b>	<b>Frequência de exposição</b>	<b>Prevalência de não adesão nos não expostos</b>	<b>Razão de Prevalências</b>	<b>N</b>	<b>N+10%+15%</b>
Sexo – Masculino	37%	37%	1,4	447	565
Faixa Etária – 20 a 49 anos	19%	33%	1,8	190	240
Cor da pele não branca (IBGE)	30%	37%	1,5	380	480
Sit. conjugal ou morar só	20%	37%	1,5	385	487
Baixa Escolaridade	80%	37%	1,5	385	487
Baixa Renda familiar	50%	37%	1,8	111	140
Trabalho remunerado	30%	37%	1,5	380	480
Tabagismo - atual	20%	37%	1,5	380	480
Ingestão de bebidas alcoólicas regular – sim	10%	40%	1,8	230	290
Autopercepção de saúde	30%	37%	1,5	380	480
Infarto/AVC prévios – Não	80%	21%	1,8	404	511
Complexidade do tratamento	30%	37%	1,5	380	480
Relato de efeitos adversas	30%	37%	1,5	380	480
Acesso aos medicamentos	30%	37%	1,5	380	480
Plano de saúde - não	30%	29%	1,5	433	547
Consultas médicas – nunca ou menos de 1 ao ano	40%	33%	1,62	223	282

Fonte: Elaborado pelo autor

A partir desses cálculos verificou-se que serão necessários 660 indivíduos para contemplar todos os objetivos do estudo, incluindo as associações a serem pesquisadas. Em 2012 ocorreram aproximadamente 700 internações de pacientes com CID relacionados a CCASP, em média 58 internações ao mês. Pretende-se realizar em média duas entrevistas ao dia.

#### 7.4 Amostragem

Trata-se de uma amostra consecutiva e não aleatória dos pacientes que internarem durante o período de 01 de agosto 2014 a 31 julho de 2015. Este período foi escolhido para contemplar o tamanho de amostra necessário para avaliar todos os objetivos do estudo de interesse.

## 7.5 Variáveis

### 7.5.1 Variável dependente

A variável dependente será a não adesão ao tratamento farmacológico. Serão utilizados dois instrumentos para medida da não adesão: questionário de Morinsky-Green e o *Brief Medication Questionnaire*.

No TMG será considerado não aderente o paciente que obtiver três ou menos pontos no Teste de Morinsky-Green, conforme quadro 4. (MORISKY;GREEN;LEVINE, 1986).

**Quadro 4:** Teste de Morinsky-Green

Pergunta	Pontuação
Você alguma vez esquece de tomar os seus remédios?	(0) Não (1) Sim
Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar os seus remédios?	(0) Não (1) Sim
Algumas vezes, quando você se sente bem, você deixa de tomar os seus remédios?	(0) Não (1) Sim
Algumas vezes, se você se sentiu mal, aumentou a quantidade de remédio a ser tomado?	(0) Não (1) Sim
Resultado: 0 pontos adesão e $\geq 1$ ponto não adesão	

O instrumento de adesão referida pelo paciente, *Brief Medication Questionnaire* – BMQ, descrito no Quadro 5, é composto por três domínios com perguntas que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso. Será utilizada a versão do BMQ traduzida e submetida para estudo de validação que classifica a adesão de acordo com o número de respostas positivas em: alta (nenhuma), provável alta adesão (1), provável baixa adesão (2) e baixa adesão (3 ou mais) em qualquer domínio (SVARSTAD et al., 1999; BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012).

**Quadro 5: Questionário *Brief Medication Questionnaire***

1) Quais as medicações que você usou na última semana?					
a) Nome da medicação e dosagem	b) Quantos dias você tomou o remédio?	c) Quantas vezes por dia você tomou esse remédio?	d) Quantos comprimidos você tomou em cada vez	e) Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido	f) Como essa medicação funciona para você 1=Funciona bem 2=Funciona regular 3=Não funciona bem
2) Alguma de suas medicações causa problemas para você? (0) Não (1) Sim <i>Se o entrevistado respondeu SIM, por favor liste os nomes das medicações e quanto elas incomodam</i>					
Medicação	Muito	Um pouco	Muito pouco	De que forma você é incomodado por ela?	
3) Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus medicamentos					
Quanto difícil é para você	Muito difícil	Um pouco difícil	Não muito difícil	Qual medicamento	
Abrir ou fechar a embalagem					
Ler o que está escrito na embalagem					
Lembrar de tomar todo o remédio					
Conseguir o medicamento					
Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo					

**Score de problemas encontrados pelo BMQ**

DR- REGIME (questões 1a-1e)	1=sim	0=não
DR1 – O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2 – O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3 – O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4 – O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5 – O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6 – O R respondeu que “não sabia” a alguma medicação?	1	0
DR7 – O R se recusou a responder a alguma questão?	1	0
NOTA: Escore $\geq 1$ Indica potencial não adesão Soma:		Tregime
DC - CRENÇAS		
DC1 – O R relatou “não funciona bem ou não sei na f1?	1	0
DC2 – O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
NOTA: Escore $\geq 1$ Indica rastreamento positivo para barreira de crenças Soma:		Tcrenças
DRE – RECORDAÇÃO		
DRE1 – O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos? (2 ou mais vezes ao dia)?	1	0
DRE2 – O R relata muita dificuldade ou alguma dificuldade em responder a 3c?	1	0
NOTA: Escore $\geq 1$ Indica escore positivo para barreira de recordação Soma:		Trecord

R= respondente NR = Não respondente

### 7.5.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes a serem investigadas a fim de se verificar a associação com o desfecho serão classificadas como: sociodemográficas, comportamentais, de saúde, de utilização de serviços de saúde e das características da farmacoterapia.

No quadro 6 estão descritas as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde.

**Quadro 6:** Classificação e categorização das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde.

Variável	Categorização	Classificação
<b>VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>		
Sexo	Masculino / feminino	Categórica Binária
Idade	Anos completos	Numérica Discreta
Cor da pele	Observada pelo entrevistado como branca, preta, parda, amarela ou indígena	Categórica Nominal
Situação conjugal	Casado ou com companheira, solteiro ou sem companheira, separado, viúvo	Categórica Nominal
Escolaridade	Coletada em anos completos de estudo	Numérica Discreta
Situação de emprego	Trabalhando, aposentado, desempregado, encostado, dona de casa, estudante	Categórica Ordinal
Renda familiar	Em reais	Numérica Discreta
<b>VARIÁVEIS COMPORTAMENTAIS</b>		
Tabagismo*	Ex-fumante, fumante atual, nunca fumou	Categórica Nominal
Prática de atividade física**	Não faz e não tem interesse; não faz, mas tem interesse; faz atividade física uma a duas vezes por semana; faz atividade física três a quatro vezes por semana; faz atividade física cinco ou mais vezes por semana.	Categórica Binária
Consumo de bebidas alcoólicas	Frequência e número de doses	Categórica Ordinal
<b>VARIÁVEIS DE SAÚDE</b>		
Autopercepção de saúde	Excelente, muito boa, boa, regular e ruim	Categórica Ordinal
Número de comorbidades	Nenhuma, uma, duas, três ou mais	Categórica Ordinal
IMC	Normal (IMC <25 kg/m <sup>2</sup> ), sobrepeso (25 ≤ IMC <30 kg/m <sup>2</sup> ) e obeso (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	Categórica Ordinal
Presença de doença crônica (Hipertensão, Diabetes, Problemas de Saúde Mental)***	sim/não	Categórica binária

\*Será considerado fumante o entrevistado que referir fumar mais de 1 cigarro por dia há mais de 1 mês.

\*\* A prática de atividade física no lazer será mensurada através da pergunta "Você realiza regularmente, algum tipo de atividade física no seu lazer, como: exercícios físicos (ginástica, caminhada, corrida), esportes, danças ou artes marciais?" prática de atividade física no lazer foi mensurado com base na questão "Você realiza regularmente, algum tipo de atividade física no seu lazer, como: exercícios físicos (ginástica, caminhada, corrida), esportes, danças ou artes marciais?". Com cinco opções de resposta (sim, 1 ou 2 vezes por semana; sim, 3 ou 4 vezes por semana; sim, 5 ou mais vezes por semana; não, mas estou interessado(a) em realizar atividade física no meu lazer num futuro próximo; e não estou interessado(a) em realizar atividade física no meu lazer num futuro próximo). Foram considerados inativos aqueles indivíduos que relataram não praticar algum tipo de atividade física por semana, e

ativos aqueles que relataram realizar atividades físicas em, no mínimo, uma vez por semana (SILVA et al., 2011).

\*\*\*A coleta da informação sobre presença de doença crônica (hipertensão, diabetes e problemas de saúde mental) será auto-referida pelo entrevistado. Essa forma de coleta tem se mostrado um apropriado indicador da prevalência de hipertensão (LIMA-COSTA et al., 2007), sendo amplamente utilizado na literatura para doenças crônicas (ARRAIS et al., 2005; PANIZ et al., 2008).

No quadro 7 estão descritas as variáveis independentes relacionadas a utilização e acesso a serviços de saúde.

**Quadro 7:** Classificação e categorização das variáveis de utilização de serviços de saúde

VARIÁVEIS DE UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE		
Procurou do serviço ou profissional nos últimos seis meses	Sim ou Não	Dicotômica
Plano de saúde	Possui sim ou não	Dicotômica
Motivo do último atendimento	Buscar medicamento, ou receita; vacinação; acidente ou lesão; problema odontológico; atestado de saúde; acompanhamento de doença crônica, reabilitação, rotina; problema de saúde não crônico	Categórica Nominal
Local do último atendimento	ESF do seu bairro; Outro posto, centro de saúde, ESF; Clínica, ambulatório de empresa, sindicato, igreja; Ambulatório ou consultório de hospitais ou faculdades (públicos); Ambulatório ou consultório de hospitais particulares; Clínica, consultório médico particular ou convênio; Consultório de outro profissional de saúde (psicólogo, fonoaudiólogo, etc.); Pronto-socorro, UPA, emergência em outro hospital; Pronto atendimento do HSC; Farmácia	Categórica Nominal
Verificação da PA no atendimento	Sim ou não Coletada em mmHg	Dicotômica Numérica Discreta
Visitas da ESF	Nunca recebeu, não sabe/não lembra, tempo em meses	Categórica Ordinal Numérica Discreta

As variáveis independentes relacionadas a farmacoterapia estão descritas no quadro 8.

**Quadro 8:** Classificação e categorização das variáveis relacionadas as características da farmacoterapia

CARACTERÍSTICAS DA FARMACOTERAPIA		
Quantos medicamentos de uso contínuo utiliza	Número de medicamentos	Numérica Discreta
Complexidade do regime terapêutico da DCV (ICT)*	Índice de complexidade	Numérica Discreta
Problemas que os remédios causam	Muito, um pouco, pouco	Categórica Ordinal
Motivos que não tomou os medicamentos	Não quis; Esqueceu; Não tinha no Posto de abrangência; Não podia pagar; Não tinha em outro posto, Farmácia do SUS; receita vencida	Categórica nominal
Grupo farmacológico do medicamento prescrito **	Anti-hipertensivos, diuréticos, etc.	Categórica nominal
Acesso gratuito ao medicamento de uso contínuo e local da obtenção gratuita	Conseguiu o medicamento de graça: não conseguiu, sim no posto de saúde de abrangência, sim em outro posto, sim na farmácia do SUS, sim de outro modo	Categórica nominal Indicador: % de respostas sim

\* Cálculo da complexidade de cada medicamento utilizado (CM) (CONN;TAYLOR;KELLEY, 1991)

$$CM = CF \times (CD + AR) + (AI \times FIA)$$

CM = Complexidade por medicamento

CF= “Complexidade da frequência”: frequência de administração do medicamento a cada 24 horas e, conseqüentemente, o número de ações mecânicas requeridas;

CD= “Complexidade da dose”: quantidade de comprimidos/cápsulas ou doses dos medicamentos a serem administrados por vez;

AR= “Ações requeridas”: refere-se, para cada dose a ser administrada, às dificuldades (quantidade de ações extras) para a administração (por exemplo, dividir o comprimido, medir 10 mL de um xarope, preparar a injeção, aplicar a injeção, administrar duas gotas, passar o creme ou pomada);

IA= “Instruções adicionais”: quantidade de recomendações diretamente ligadas à administração do medicamento, como tomar em jejum, tomar após refeição, doses alternadas, entre outras;

FIA= “Frequência das instruções adicionais”: número de vezes, por dia, que a instrução adicional deve ser seguida. Uma instrução adicional pode ou não possuir a mesma frequência de administração do medicamento.

$$ICT = CM_1 + CM_2 + \dots + CM_n$$

\*\* A classificação dos princípios ativos segundo grupos farmacológicos será orientada pela ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*). Nessa classificação, os medicamentos são divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas (WHO, 2004)

## 7.6 Instrumentos

Para a coleta de dados será utilizado um questionário padronizado, pré-codificado e pré-testado com perguntas abertas e fechadas, distribuídas nos seguintes blocos (APÊNDICE A):

- Bloco dados da internação
- Bloco características sociodemográficas, comportamentais e de saúde.
- Bloco sobre utilização de serviços de saúde

- Bloco sobre as características da farmacoterapia: teste de Morinsky-Green (questões 37 a 40); *Brief Medication Questionnaire* (questões 43a, 43c, 43d, 43f, 43g, 44 e 45); complexidade farmacoterapêutica (questões 43a, 43b, 43h, 43i, 43j)

## 7.7 Seleção de pessoal e treinamento

Equipe de trabalho:

- Coordenador geral: Coordenação geral do estudo, responsável pela análise e divulgação dos resultados.
- Um supervisor local da coleta dos dados: responsável pela Supervisão do trabalho de campo, seleção dos pacientes, coleta de informações no local do estudo, entrada e análise dos dados.
- Seis auxiliares de pesquisa: 2 residentes do programa de residência multiprofissional do Hospital Santa Cruz, 2 acadêmicos dos cursos da área da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC e 2 acadêmicos Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, responsáveis pela coleta e entrada dos dados.

Será realizado um treinamento com todos os envolvidos na coleta e entrada dos dados, seguido de um teste piloto. O treinamento terá por objetivo padronizar a coleta das informações de modo confiável e preciso em relação ao preenchimento do questionário e entrada no banco de dados. Além disso cada entrevistador receberá uma cópia do manual de instruções do questionário (ANEXO B).

## 7.8 Estudo piloto

O estudo piloto será realizado com pacientes que internarem em junho e julho de 2014 por outras CSAP não contempladas neste estudo, com a finalidade de avaliar a qualidade dos instrumentos de coleta de dados e de verificar a logística do trabalho de campo.



## **7.9 Logística do estudo**

A coleta de dados será realizada no Hospital Santa Cruz situado no Município de Santa Cruz do Sul com os pacientes que hospitalizarem por CCSAP no período de agosto de 2014 a julho de 2015. A supervisora de campo será responsável pela identificação e seleção dos pacientes, através de consulta diária do sistema informatizado da instituição. Após a seleção dos pacientes os auxiliares de pesquisa serão contatados para a realização da entrevista de coleta dos dados.

Ao abordar o paciente o auxiliar de pesquisa irá informá-lo sobre a realização do estudo e convidá-lo a participar. Aos que aceitarem será esclarecido a natureza do estudo e seus objetivos e, após, será solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C) e iniciada a coleta dos dados. As respostas serão registradas pelo auxiliar de pesquisa no próprio questionário concomitantemente a realização da entrevista e posteriormente codificadas. Quando observada a necessidade, a pergunta será lida novamente.

## **7.10 Processamento e Análise dos dados**

### **7.10.1 Entrada dos dados**

A entrada dos dados será realizada concomitante a etapa de campo, no programa Epidata versão 3.1, com dupla entrada para checagem e posterior correção. Os programas SPSS for Windows 19.0 e Stata 12.0 serão utilizados para limpeza e análise dos dados.

### **7.10.2 Análise dos dados**

Inicialmente a análise descritiva será conduzida para todas as variáveis independentes do estudo com o objetivo de descrever a amostra estudada, por meio de valores absolutos e respectivas médias e desvio-padrão ou percentuais e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Será também realizada a análise para verificar a prevalência do desfecho e respectivo IC 95%. Após, irá se realizar análise estatística tipo bivariada por Regressão de Poisson com variância robusta, com a finalidade de

verificar a associação das variáveis independentes com a não adesão ao tratamento farmacológico.

Estas análises irão considerar a razão de prevalência (RP), o intervalo de confiança de 95%, nível de significância para as associações de 5%. Na análise com base no modelo hierárquico serão considerados fatores de confusão as variáveis com valor  $p \leq 0,2$ . Por fim, será realizada a análise multivariada por meio de Regressão de Poisson com variância robusta ajustando-se para os possíveis fatores de confusão.

Além do modelo hierárquico de análise proposto, será realizada também uma análise entre o desfecho (não adesão ao tratamento farmacológico) com a variável de exposição de interesse (características da farmacoterapia) ajustando para os possíveis fatores de confusão que apresentarem um nível de significância menor que 20% ( $p < 0,20$ ), considerando-se fatores de confusão as variáveis associadas tanto com a exposição quanto com o desfecho e que não fizerem parte da cadeia causal.

## **7.11 Controle de qualidade**

Durante todo o processo de elaboração deste projeto, várias medidas serão tomadas com a finalidade de padronizar a forma de coleta dos dados e garantir a veracidade das informações coletadas. Algumas dessas medidas são anteriores a realização do trabalho de campo, como o treinamento prévio dos auxiliares de pesquisa; a confecção de um criterioso manual de instruções para a aplicação do questionário padronizado e pré-testado e a realização de um piloto para testar a logística e orientar o trabalho de campo. Concomitante a coleta de dados serão realizadas reentrevistas em 10% da amostra mediante aplicação de questionário reduzido com questões com pouca variabilidade temporal.

## **7.12 Avaliação econômica**

### **7.12.1 Análise custo-benefício**

Análise de custo-benefício é realizada para determinar a aplicabilidade de uma opção terapêutica em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas. Nessa análise avalia-se os custos e as consequências em valores monetários. O horizonte temporal do estudo tomará como base o curso natural da condição das

morbidades investigadas e o provável impacto que a intervenção em estudo tenha sobre ele, tentando capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Na perspectiva do órgão gestor do Sistema Único de Saúde - SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público deverão ser computados.

Assim, serão medidos os custos médicos diretos e indiretos de pacientes não aderentes ao tratamento farmacológico de condições cardiovasculares sensíveis a atenção primária, comparando com os custos de paciente aderentes ao tratamento farmacológico em termos monetários através de uma planilha. As informações coletadas durante as entrevistas serão utilizadas para mensurar os custos entre aderentes e não aderentes ao tratamento farmacológico.

#### **7.12.2 Fonte de dados para análise custo-benefício**

Para o cálculo do custo dos procedimentos e das diárias hospitalares, será utilizado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde - SIGTAP (Departamento de Informática do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O valor dos custos unitários de medicações e materiais utilizados serão coletados com base no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde.

#### **7.13 Considerações éticas**

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, serão observadas as regras previstas na Resolução 466/12 e o protocolo de pesquisa será encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNISINOS.

Respeitando-se a ética aplicada à pesquisa em saúde, será utilizado um termo de consentimento livre e esclarecido, que será solicitado em duas vias para todos os entrevistados, no início das entrevistas.

Aos entrevistados será garantido total anonimato em relação aos dados, bem como o direito de optar por não participar da pesquisa ou poder abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo a sua assistência.

#### **7.14 Divulgação dos resultados**

Os dados desta pesquisa serão divulgados das seguintes formas:

- Artigos para publicação em periódicos científicos.
- Divulgação dos dados para o Hospital Santa Cruz, Secretaria Municipal e Estadual de Saúde e Ministério da Saúde.
- Apresentação em congressos, seminários, reuniões.

## **8 CRONOGRAMA**



**9 ORÇAMENTO**

<b>Orçamento Previsto Detalhado</b>			
<b>Despesas de custeio</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Valor total (R\$)</b>
<i>Material de consumo</i>			
Material de escritório e suprimentos	1	1550,00	1550,00
Questionários	660	0,90	594,00
<i>Despesas de locomoção</i>			
Santa Cruz do Sul – Porto Alegre – Santa Cruz do Sul	20	41,60	832,00
<i>Serviços de terceiros</i>			
Publicação em revista internacional	2	2894,21	5788,42
Tradução	2	1500,00	3000,00
<b>Total despesa de custeio</b>			<b>11.769,42</b>

## 10 REFERÊNCIAS

ALFRADIQUE, M. E. et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP - Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1337-1349, 2009.

ANDERSON, J. L. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 7, p. e1-e157, 8/14/ 2007.

ANTMAN, ELLIOTT et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. **J Am Coll Cardiol**, v. 36, n. 3, p. 959-969, Set 2000.

ARAÚJO, D. V. et al. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 5, p. 422-7, 2005.

ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1737-1746, 2005.

AZIZ, M. M. et al. Prevalência e fatores associados ao acesso a medicamentos pela população idosa em uma capital do sul do Brasil: um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1939-1950, 2011.

BAROLETTI, S.; DELL'ORFANO, H. Medication adherence in cardiovascular disease. **Circulation**, v. 121, n. 12, p. 1455-8, Mar 30 2010.

BATISTA, S. R. R. et al. Hospitalizações por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária em municípios goianos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 34-42, 2012.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 279-289, 2012.

BERRY, S. D. et al. Poor adherence to medications may be associated with falls. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 5, p. 553-558, 2010.

BERTOLDI, A. D. et al. Is the Brazilian pharmaceutical policy ensuring population access to essential medicines? **Global Health**, v. 8, p. 6, 2012.

BILLINGS, J. et al. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City. **Health Aff (Millwood)**, v. 12, n. 1, p. 162-73, Spring 1993.

BITTON, A. et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. **Am J Med**, v. 126, n. 4, p. 357, 2013.

BOCCHI, E. A. et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 3-70, 2009.

BOING, A. C. et al. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 691-701, 2013.

BOWRY, A. D. et al. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. **J Gen Intern Med**, v. 26, n. 12, p. 1479-91, Dec 2011.

BRASIL. Lei nº. 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 1973.

BRASIL. Departamento de Atenção Básica, Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. Incentivo à Assistência Farmacêutica Básica o que é e como funciona. 2001. Disponível em: <  
[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/incentivo\\_assit\\_farm.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/incentivo_assit_farm.pdf)>. Acesso em: 01/02/2014.

BRASIL. **Portaria nº 221, de 17 de Abril de 2008. Lista Brasileira de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária.** Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia., 2009.

BREEKVELDT-POSTMA, N. S. et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. **Curr Med Res Opin**, v. 24, n. 1, p. 121-7, Jan 2008.

BRONNER, L. L.; KANTER, D. S.; MANSON, J. E. Primary prevention of stroke. **N Engl J Med**, v. 333, n. 21, p. 1392-400, Nov 23 1995.

BROWN, M. T.; BUSSELL, J. K. Medication adherence: WHO cares? **Mayo Clin Proc**, v. 86, n. 4, p. 304-14, Apr 2011.

CALHOUN, D. A. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**, v. 51, n. 6, p. 1403-19, Jun 2008.



CHOBANIAN, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560-72, May 21 2003.

CHOUDHRY, N. K. et al. The Implications of Therapeutic Complexity on Adherence to Cardiovascular Medications. **Arch Intern Med**, Jan 10 2011.

CIPULLO, J. P. et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, p. 519-526, 2010.

COHEN, M. J. et al. Predictors of medication adherence postdischarge: the impact of patient age, insurance status, and prior adherence. **J Hosp Med**, v. 7, n. 6, p. 470-5, Jul-Aug 2012.

CONN, V. S.; TAYLOR, S. G.; KELLEY, S. Medication regimen complexity and adherence among older adults. **Image J Nurs Sch**, v. 23, n. 4, p. 231-5, Winter 1991.

COULTER, S. A. Epidemiology of cardiovascular disease in women: risk, advances, and alarms. **Tex Heart Inst J**, v. 38, n. 2, p. 145-7, 2011.

COUTTOLENC, B. F. Por que avaliação econômica em saúde? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, p. 18-19, 2001.

CRAMER, J. A. et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 44-47, 1// 2008.

DIAS-DA-COSTA, J. S. et al. Hospitalizações por condições sensíveis à atenção primária nos municípios em gestão plena do sistema no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 358-364, 2010.

DIAS-DA-COSTA, J. S. et al. Utilização de serviços ambulatoriais de saúde em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: alguns fatores relacionados com as consultas médicas acima da média. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 353-363, 2008.

DIB, M. W.; RIERA, R.; FERRAZ, M. B. Estimated annual cost of arterial hypertension treatment in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 27, n. 2, p. 125-31, Feb 2010.

DRAGOMIR, A. et al. Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. **Value Health**, v. 13, n. 1, p. 87-94, Jan-Feb 2010.

FARMER, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clinical therapeutics**, v. 21, n. 6, p. 1074-1090, 1999.

FUCHS, F. D. Fármacos anti-hipertensivos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L., et al (Ed.). **Farmacologia Clínica**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GEHI, A. K. et al. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 16, p. 1798-803, Sep 10 2007.

GELLAD, W.; HAAS, J.; SAFRAN, D. Race/Ethnicity and Nonadherence to Prescription Medications Among Seniors: Results of a National Study. **Journal of General Internal Medicine**, v. 22, n. 11, p. 1572-1578, 2007/11/01 2007.

GIROTTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1763-1772, 2013.

GREZZANA, G. B.; STEIN, A. T.; PELLANDA, L. C. Adesão ao tratamento e controle da pressão arterial por meio da monitoração ambulatorial de 24 horas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, p. 335-361, 2013.

GUIMARÃES, H. P. et al. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **Rev. bras. hipertens**, v. 14, n. 4, p. 265-268, 2007.

GUS, M.; ROHDE, L. E.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em insuficiência cardíaca. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L., et al (Ed.). **Farmacologia Clínica**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GUSMÃO, J. L.; MION JR, D. Adesão ao tratamento—conceitos. **Rev Bras Hipertens vol**, v. 13, n. 1, p. 23-25, 2006.

HALAL, I. S. et al. Avaliação da qualidade de assistência primária à saúde em localidade urbana da região sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, p. 131-136, 1994.

HART, R. G. et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. **Ann Intern Med**, v. 138, n. 10, p. 831-8, May 20 2003.

HAYNES, R. B.; TAYLOR, D. W.; SACKETT, D. L. **Compliance in health care**. Johns Hopkins University Press, 1979. ISBN 9780801821622. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?id=TatpAAAAMAAJ>>.

HUTHER, J. et al. Incomplete medication adherence of chronically ill patients in German primary care. **Patient Prefer Adherence**, v. 7, p. 237-44, 2013.

KARAKURT, P.; KAŞIKÇI, M. Factors affecting medication adherence in patients with hypertension. **Journal of Vascular Nursing**, v. 30, n. 4, p. 118-126, 2012.

KRIPALANI, S.; GATTI, M. E.; JACOBSON, T. A. Association of age, health literacy, and medication management strategies with cardiovascular medication adherence. **Patient Education and Counseling**, v. 81, n. 2, p. 177-181, 2010.

KRONISH, I. M.; YE, S. Adherence to Cardiovascular Medications: Lessons Learned and Future Directions. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 6, p. 590-600, 2013.

LABA, T. L. et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: A systematic review. **Int J Cardiol**, Feb 13 2013.

LAWES, C. M. M.; HOORN, S. V.; RODGERS, A. Global burden of blood-pressure-related disease. **The Lancet**, v. 371, n. 9623, p. 1513-1518, 2001.

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

LENTSCK, M. H.; SAITO, A. C.; MATHIAS, T. A. D. F. Decline in hospitalization trend for cardiovascular diseases sensitive to primary healthcare. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 26, 2017.

LIMA-COSTA, M. F. et al. Validade do diabetes auto-referido e seus determinantes: evidências do projeto Bambuí. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 947-953, 2007.

LLOYD-JONES, D. M. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. **Circulation**, v. 113, n. 6, p. 791-8, Feb 14 2006.

LUIZA, V. Acceso a medicamentos: conceptos, polémica y indicadores. In: (Ed.). **Tercer Seminario Internacional "Acceso a medicamentos: Derecho Fundamental – Papel Del Estado"**, 2002.

MACKAY, J.; MENSAH, G. A. **The atlas of heart disease and stroke**. Geneva: World Health Organization 2004.

MANCIA, G. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. **J Hypertens**, v. 31, n. 10, p. 1925-38, Oct 2013.

MANSUR, A. D. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol** v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.

MARCUM, Z. A. et al. Prevalence and correlates of self-reported medication non-adherence among older adults with coronary heart disease, diabetes mellitus, and/or hypertension. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, n. 0, 2012.

MARINHO, M. G. D. S. et al. Análise de custos da assistência à saúde aos portadores de diabetes melito e hipertensão arterial em uma unidade de saúde pública de referência em Recife - Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, p. 406-411, 2011.

MELCHIORS, A. C.; CORRER, C. J.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 4, p. 210-8, Oct 2007.

MENDIS, S. et al. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. World Health Organization, 2011.

MENDOZA-SASSI, R.; BÉRIA, J. U. Utilización de los servicios de salud: una revisión sistemática sobre los factores relacionados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 819-832, 2001.

MILLER, N. H. et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 1085-90, Feb 18 1997.

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

MORISKY, D. E. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 10, n. 5, p. 348-54, May 2008.

MORROW, D. A.; GERSH, B. J. Doença Arterial Coronariana Crônica. In: BRAUNWALD, E. Z., DOUGLAS P.; LIBBY, PETER (COORD.) (Ed.). **Tratado de medicina cardiovascular**. São Paulo: Roca, 2010.

NADERI, S. H.; BESTWICK, J. P.; WALD, D. S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. **Am J Med**, v. 125, n. 9, p. 882-7 e1, Sep 2012.

NEDEL, F. B. et al. Conceptual and methodological aspects in the study of hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 1145-1154, 2011.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 30-4, 2006.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

PANIZ, V. M. V. et al. Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 267-280, 2008.

PEIXOTO, S. V. et al. Custo das internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 4, p. 239-246, 2004.

PITTMAN, D. G. et al. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. **Am J Cardiol**, v. 107, n. 11, p. 1662-6, Jun 1 2011.

POLANCZYK, C. A.; GUS, M.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L., *et al* (Ed.). **Farmacologia Clínica**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

RASCATI, K. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

RIBEIRO, A. G.; COTTA, R. M. M.; RIBEIRO, S. M. R. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 7-17, 2012.

RIEGEL, B. *et al*. Excessive Daytime Sleepiness is Associated With Poor Medication Adherence in Adults With Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 17, n. 4, p. 340-348, 4// 2011.

ROBERTSON, J.; LANG, D.; HILL, S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs--moving beyond the acquisition price for drugs. **J Clin Pharm Ther**, v. 28, n. 1, p. 73-9, Feb 2003.

ROCHA, C. H. *et al*. Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 703-710, 2008.

ROHDE, L. E.; FUCHS, F. D.; PICON, P. D. Antitrombóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L., *et al* (Ed.). **Farmacologia Clínica**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SABATÂE, E. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. World Health Organization, 2003. ISBN 9241545992.

SANTA-HELENA, E. T. D.; NEMES, M. I. B.; ELUF NETO, J. Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 2389-2398, 2010.

SCHMIDT, M. I. *et al*. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, Jun 4 2011.

SECOLI, S. R. *et al*. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, p. 287-296, 2005.

SILVA, O. B. D. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. In: DAVID, C. M. (Ed.). **Medicina intensiva**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p.827-834.

SILVA, S. G. D. *et al*. Fatores associados à inatividade física no lazer e principais barreiras na percepção de trabalhadores da indústria do Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 249-259, 2011.

SILVEIRA, L. M. C. D.; RIBEIRO, V. M. B. Grupo de adesão ao tratamento: espaço de "ensinagem" para profissionais de saúde e pacientes. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 9, p. 91-104, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol** v. 95, n. 1 supl. 1, p. 1-51, 2010.

SVARSTAD, B. L. et al. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Education and Counseling**, v. 37, n. 2, p. 113-124, 1999.

TUPPIN, P. et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. **Arch Cardiovasc Dis**, v. 103, n. 6-7, p. 363-75, Jun-Jul 2010.

UDE, M. et al. Adherence to antihypertensives: feasibility of two self-report instruments to investigate medication-taking behaviour in German community pharmacies. **Int J Pharm Pract**, v. 21, n. 3, p. 169-77, Jun 2013.

WHO. How to develop and implement a national drug policy., Geneva: WHO, 2003. Disponível em: < [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/who\\_EDM\\_2002.5.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/who_EDM_2002.5.pdf) >. Acesso em: 04/02/2014.

WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD's). Oslo, 2004. Disponível em: < <http://www.whooc.no/atcddd> >. Acesso em: 13/02/2014.

WHO. **Prevention of cardiovascular disease.** World Health Organization, 2007. ISBN 924154726X.

WHO. Defining and measuring access to essential drugs, vaccines, and health commodities. Report of Consultative Meeting. . Geneva: WHO, 2014. Disponível em: < <http://www.msh.org/seam> >. Acesso em: 25/03/2014.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart FailureA Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 16, p. e147-e239, 2013.

## ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNISINOS		FATORES ASSOCIADOS A NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PACIENTES QUE HOSPITALIZAM POR CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA	UNISC UNIVERSIDADE DO OESTE DO PARANÁ
Nome:	Telefone:	Iniciais _____	
Número Atendimento HSC:		Natend _____	
Coletador:		Colet _____	
Data de coleta: __/__/____		Coldat __/__/____	
CID:		CID: _____	
1. Data de nascimento: __/__/____ Idade:		ID : _____	
2. Qual município o(a) Sr(a) mora?		CIDA _____	
DADOS DA INTERNAÇÃO			
<Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre a sua internação>			
3. Quem irá responder o questionário: (1) O próprio (2) Cônjuge (3) Familiar (4) Cuidador (5) Outro _____			RESP _____
4. Esta é a primeira internação do(a) Sr(a) no HSC? (0) Não (1) Sim → 8 (9) IGN			INTER _____
5. Quando foi a última internação? _____ (9) IGN			ULINTER _____
6. Qual o motivo da última internação? _____ (9) IGN			MOTINTER _____
7. Quantas vezes nos últimos 12 meses o(a) Sr(a) esteve hospitalizado nesse hospital devido a esse motivo? _____ (9) IGN			XINTER _____
8. O(a) Sr(a) internou por esse mesmo problema no último ano em outro local? (0) Não (1) Sim Se sim: quantas vezes? _____ (9) IGN			INTERLO _____ NINTER _____
DADOS SOCIDEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS E DE SAÚDE			
9. Sexo (observar) (1) Masculino (2) Feminino			SEXO _____
10. Cor ou raça (1) branca (2) preta (3) parda (4) amarela (5) indígena			COR _____
<Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre o(a) Sr(a)>			
11. O(A) Sr(a) sabe ler e escrever? (0) Não → 13 (1) Sim (2) Só assina o nome → 13 (8) NSA (9) IGN			LER _____
12. Até que série o(a) Sr(a) completou na escola? _____ anos de estudo (8) NSA (9) IGN			ESCOLA _____
13. Em relação a sua alimentação quantas vezes por semana o(a) Sr(a) costuma comer frutas? (0) Nunca (1) 1 vez/ semana (2) 2-3 vezes/semana (3) 4-6 vezes/semana (4) Sempre (9) IGN			FRU _____
14. E quantas vezes por semana o(a) Sr(a) costuma comer verduras? (0) Nunca (1) 1 vez/ semana (2) 2-3 vezes/semana (3) 4-6 vezes/semana (4) Sempre (9) IGN			VERD _____
15. O(a) Sr(a) realiza, regularmente, algum tipo de atividade física no seu lazer, tais como exercícios físicos (ginástica, caminhada, corrida), esportes, ou artes marciais? (0) Não (1) Sim Se não: Tem interesse? (0) Não (1) Sim Se sim: Quantas vezes na semana? _____ (0) Não (1) Sim Há quanto tempo o(a) Sr(a) realiza regularmente algum tipo de atividade física? _____ anos			AFISIC _____ INTEAF _____ VSAT _____ TAFIS _____
16. O(A) Sr(a) fuma ou já fumou? (0) Não (se nunca fumou → 17 (1) Sim (2) Ex-fumante Se sim: Há quanto tempo você fuma? __ anos (00 = se menos de 1 ano) Quantos cigarros por dia? __ Se ex-fumante: Há quanto tempo parou (há quantos anos)? __ (00 = se menos de 1 ano)			FUMA _____ FUMTEM _____ CIGDIA _____ FUMEX _____
17. Com que frequência o(a) Sr(a) costuma ingerir bebida alcoólica? (0) Não consome bebida alcoólica → 20 (1) Todos os dias (2) 5 a 6 dias por semana (3) 3 a 4 dias por semana (4) 1 a 2 dias por semana (5) Quase nunca (9) IGN			FREALCM _____
18. Em um único dia o(a) Sr(a) chega a tomar mais do que 01 lata de cerveja ou mais do que 01 taça de vinho ou mais do que 01 dose de qualquer outra bebida alcoólica? (0) Não → 20 (1) Sim (8) NSA (9) IGN			QUALCM _____
19. No último mês, o(a) Sr(a) chegou a consumir 05 ou mais doses de bebida alcoólica em um único dia? (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN			QUADIA _____
20. Qual é seu peso? _____ Kg (9) IGN			PESO _____
21. Qual é sua altura? _____ cm (9) IGN			ALTURA _____
22. Como o (a) Sr(a) considera a sua saúde? (1) Excelente (2) Muito Boa (3) Boa (4) Regular (5) Ruim (8) NSA (9) IGN			SAUD _____
23. Algum médico já disse que o(a) senhor(a) tem: a) Açúcar no sangue ou Diabetes b) Colesterol alto ou gordura no sangue			(0) Não (1) Sim (9) IGN (0) Não (1) Sim (9) IGN DIAB _____ COL _____

c) Problemas de circulação ou vasculares	(0) Não (1) Sim (9)IGN	CIR __
d) Fraqueza nos ossos ou Osteoporose	(0) Não (1) Sim (9)IGN	OSTE __
e) Bronquite/Asma	(0) Não (1) Sim (9)IGN	ASM __
f) Reumatismo / Artrite / artrose	(0) Não (1) Sim (9)IGN	ART __
g) Depressão / ansiedade/ problema de nervos	(0) Não (1) Sim (9)IGN	DEP __
h) Problemas no coração	(0) Não (1) Sim (9)IGN	COR1 __
i) Pressão alta ou HAS	(0) Não (1) Sim (9)IGN	HIP __
j) Tumor ou Câncer	(0) Não (1) Sim (9)IGN	CAN __
k) Outro _____		
24. O(a) Sr(a) tem trabalho remunerado? (1) Sim (2) Aposentado (3) Desempregado (4) Encostado (5) Dona de casa (6) Estudante Outro: _____		TRAB __
Há quanto tempo o(a) Sr(a) é <SITUAÇÃO OCUPACIONAL>? _____		TTRAB __
25. Qual a sua situação conjugal atual? (1) Casado(a) ou com companheiro(a) (2) Solteiro(a) ou sem companheiro(a) (3) Separado(a) (4) Viúvo(a) (9) IGN		SITCONJ __
26. Quantas pessoas moram com o(a) Sr(a)? ____		NMORA __
27. Pensando no último mês qual foi a renda total mensal das pessoas que moram no seu domicílio, somando a sua e a de todos os outros, considerando todas as fontes, como salários, horas extras, aluguéis, bicos, pensões, aposentadorias, etc.? (Não incluir empregados domésticos) R\$ _____		RENDA __ __ __ __ __ __ __
DADOS SOBRE UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE		
<Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre consultas ao médico>		
28. O(a) Sr(a) possui plano de saúde? (0) Não (1) Sim (9)IGN		PLANO __
29. O o(a) Sr(a) mora em um região que recebe a visita da equipe de saúde da família: médico, enfermeiro, técnico de enfermagem e agente comunitária de saúde? (0) Não (1) sim Se sim: Quanto tempo faz que o(a) Sr(a) recebeu a última visita? _____ meses (9) IGN		VISITA __
30. Desde <SEIS MESES ATRÁS> o(a) Sr(a) consultou com médico por qualquer problema de saúde? (0) Não (1) Sim (9)IGN Se sim: Quantas vezes? ____ (9)IGN Quando foi a última vez? _____ (9)IGN Se não: Porque o(a) Sr(a) não consultou? (1) não senti necessidade (2) sentiu necessidade mas não foi por _____		CON __ NCON __ TCON __ PQNCON __
31. Qual o principal motivo deste último atendimento? (11) Buscar medicamento, ou receita (17) Vacinação (12) Acidente ou lesão (18) Problema odontológico (13) Atestado de saúde (14) Acompanhamento de doença crônica, reabilitação, rotina (15) Problema de saúde não crônico (20) outro _____		MOTCON __
32. Pensando neste último atendimento onde o(a) Sr(a) procurou atendimento em primeiro lugar? (11) ESF do seu bairro (12) Outro posto, centro de saúde, ESF (13) Clínica, ambulatório de empresa, sindicato, igreja (14) Ambulatório ou consultório de hospitais ou faculdades (públicos) (15) Ambulatório ou consultório de hospitais particulares (16) Clínica, consultório médico particular ou convênio (17) Consultório de outro profissional de saúde (psicólogo, fonoaudiólogo, etc.) (18) Pronto-socorro, UPA, emergência em outro hospital (19) Pronto atendimento do HSC (20) Farmácia (21) Outro _____		LOCALCON __
33. Neste último atendimento foi verificada a sua pressão arterial? (0) Não (1) sim (9)IGN Se sim: O(A) Sr(a) lembra do valor? (0) Não (1) sim _____ x _____ mmHg		PACON __ PASIST __ __ __ PADIAS __ __ __



34. Neste último atendimento o médico: (1) Receitou algum novo remédio (4) Mudou ou trocou alguma medicação (2) Renovou a receita (5) Outro _____ (3) Suspendeu algum medicamento	MEDCON __
DADOS DAS CARACTERÍSTICAS DA FARMACOTERAPIA	
<Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) pensa-se em todos os remédios que precisa utilizar continuamente por indicação médica, isto é, precisa usar todos os dias (ou quase todos) sem data para parar>	
35. Como o(a) Sr(a) costuma obter seus medicamentos? (1) Ganha todos (2) Compra todos (3) Ganha ou compra parte (9)IGN	OBMED __
36. Com relação ao(s) remédio(s) que o(a) Sr(a) precisa utilizar continuamente por indicação médica, isto é, precisa usar todos os dias (ou quase todos) sem data para parar, o(a) Sr(a): a) Toma sozinho (0) Não (1) Sim (9)IGN TOMAS __ b) Precisa de supervisão (incluindo supervisão à distância) para assegurar que lhe tome adequadamente seus medicamentos (0) Não (1) Sim (9)IGN SUPER __ c) Os medicamentos são organizados em uma caixa (0) Não (1) Sim (9)IGN CAIXA __ d) Alguém deve lhe trazer os medicamentos na hora certa (0) Não (1) Sim (9)IGN TRAZER __	USOMED __
37. O(a) Sr(a) alguma vez esquece de tomar os seus remédios? (0) Não (1) Sim	ESQ __
38. O(a) Sr(a), as vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar os seus remédios? (0) Não (1) Sim	DESC __
39. Algumas vezes, quando o(a) Sr(a) se sente bem, deixa de tomar os seus remédios? (0) Não (1) Sim	BEM __
40. Algumas vezes, se o(a) Sr(a) se sentiu mal, aumentou a quantidade de remédio a ser tomado? (0) Não (1) Sim	MAL __
41. Teste de Morisky: respostas negativas: (0) zero adesão (1) ≥ 1 não adesão	ADTMG __
RESPONDER O QUADRO DOS MEDICAMENTOS	
<Agora pensado em todos os seus remédios>	
44. Algum de seus remédios causa problemas para você? (0) Não (1) Sim Se sim: Qual(is) o(s) remédio(s) que causam problemas? E quanto eles incomodam? Medicamento __: _____ (1) pouco (2)um Pouco (3) Muito Medicamento __: _____ (1) pouco (2)um Pouco (3) Muito Medicamento __: _____ (1) pouco (2)um Pouco (3) Muito Medicamento __: _____ (1) pouco (2)um Pouco (3) Muito	MEDPR __
45. Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus remédios. <Quanto difícil é para você > a) Abrir ou fechar a embalagem: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ EMB __ b) Ler o que esta escrito na embalagem: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ LER __ c) Lembrar de tomar todo o remédio: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ LEM __ d) Conseguir o medicamento: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ CON __ e) Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ TOM __ f) Ler o que está escrito na prescrição do médico: (1) Muito difícil (2)Um pouco difícil (3) Não muito difícil Medicamento: _____ LERPM __	
46. Nos últimos quinze dias o(a) Sr(a) deixou de usar algum remédio receitado pelo médico? (0) Não (1) Sim Se sim: Qual o motivo que deixou de usar? (1) Não quis (2) Esqueceu (3) Não tinha no Posto de abrangência (4) Não podia pagar (5) Não tinha em outro posto, Farmácia do SUS (6) Receita vencida (7) Outro motivo _____	NMED __
47. NÚMERO TOTAL DE MEDICAMENTOS RELATADOS: __ __	NAOM __
48. ESCORE REGIME: __	DR __
49. ESCORE CRENÇAS: __	DC __
50. ESCORE RECORDAÇÃO: __	DRE __
51. ESCORE ADESAOBMQ: __	ADESAOBMQ: __

<b>&lt;Agora vamos falar somente sobre os remédios receitados por médico que o (a) Sr(a) utilizou nos últimos sete dias, ou seja, desde &lt;DIA DA SEMANA ANTERIOR&gt;</b>												
<b>42. Nos últimos SETE dias o(a) Sr(a) usou algum remédio receitado por médico para a &lt;CITAR A DOENÇA QUE LEVOU A INTERNAÇÃO&gt;?</b>											Medic ___	
(0) Não →46 (1) Sim												
<b>&lt;Agora eu gostaria de saber o nome do(s) deste(s)remédio(s) receitados por médico que o(a) Sr(a) utilizou nos últimos sete dias &gt;</b>												
<b>43. Medicamentos</b>	a.Dose (mg) (888 = NSA)	b. Quantas vezes ao dia o(a)Sr(a) toma esse remédio?	c. Nos últimos setes dias quantos dias você tomou o remédio? (9 = IGN)	d. Quantas vezes por dia o(a)Sr(a) tomou esse remédio? (9 = IGN)	e. Quantos comprimidos o(a)Sr(a) tomou em cada vez? (9 = IGN)	f. Quantas vezes o(a)Sr(a) esqueceu de tomar algum comprimido? (9 = IGN)	g. Como essa medicação funciona para o(a)Sr(a) ? (1) Bem (2) Regular (3) Não funciona bem (9 = IGN)	h. O(a) Sr(a) necessita realizar algumas ações extra? (0) Nenhuma ação (1) Partir ou triturar (2) Dissolver (3) Preparar a injeção (4) Aplicar a injeção (5) Múltiplas unidades (6) Passar a pomada (7)Outro _____	i. O(a) Sr(a) recebeu alguma instruções adicional? (0) Nenhuma ação (1) Tomar em jejum (2) Tomar após refeição (3) Líquido específico (4) Doses alternadas (5) Aumentar dose (6) Diminuir dose (7) Horário específico (8) Joutro _____	j. Quantas vezes por dia o(a)Sr(a) segue estas instruções adicionais?	k.Quem indicou este remédio? (1) Médico ESF (2) Outro médico (3) Outro _____ (9) IGN	L.Como conseguiu este remédio? (1)Pagou (2)Grátis do ESF (3)Grátis, do SUS (4)Grátis na farmácia popular (5) Grátis de outro modo
<b>m01</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim (2) sem Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a01 _____ p01a _____	b01 _____ p01b _____	c01 _____	d01 _____	e01 _____ p01e _____	f01 _____	g01 _____	____; ____; ____ h01 _____ pontos p01h _____	____; ____; ____ i01 _____ pontos p01i _____	j01 _____ p01j _____	k01 _____ p01k _____	L01 _____ p01L _____
<b>m02</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a02 _____ p02a _____	b02 _____ p02b _____	c02 _____	d02 _____	e02 _____ p02e _____	f02 _____	g02 _____	____; ____; ____ h02 _____ pontos p02h _____	____; ____; ____ i02 _____ pontos p02i _____	j02 _____ p02j _____	k02 _____ p02k _____	L02 _____ p02L _____
<b>m03</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a03 _____ p03a _____	b03 _____ p03b _____	c03 _____	d03 _____	e03 _____ p03e _____	f03 _____	g03 _____	____; ____; ____ h03 _____ pontos p03h _____	____; ____; ____ i03 _____ pontos p03i _____	j03 _____ p03j _____	k03 _____ p03k _____	L03 _____ p03L _____
<b>m04</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a04 _____ p04a _____	b04 _____ p04b _____	c04 _____	d04 _____	e04 _____ p04e _____	f04 _____	g04 _____	____; ____; ____ h04 _____ pontos p04h _____	____; ____; ____ i04 _____ pontos p04i _____	j04 _____ p04j _____	k04 _____ p04k _____	L04 _____ p04L _____
<b>m05</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a05 _____ p05a _____	b05 _____ p05b _____	c05 _____	d05 _____	e05 _____ p05e _____	f05 _____	g05 _____	____; ____; ____ h05 _____ pontos p05h _____	____; ____; ____ i05 _____ pontos p05i _____	j05 _____ p05j _____	k05 _____ p05k _____	L05 _____ p05L _____
<b>m06</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a06 _____ p06a _____	b06 _____ p06b _____	c06 _____	d06 _____	e06 _____ p06e _____	f06 _____	g06 _____	____; ____; ____ h06 _____ pontos p06h _____	____; ____; ____ i06 _____ pontos p06i _____	j06 _____ p06j _____	k06 _____ p06k _____	L06 _____ p06L _____
<b>m07</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a07 _____ p07a _____	b07 _____ p07b _____	c07 _____	d07 _____	e07 _____ p07e _____	f07 _____	g07 _____	____; ____; ____ h07 _____ pontos p07h _____	____; ____; ____ i07 _____ pontos p07i _____	j07 _____ p07j _____	k07 _____ p07k _____	L07 _____ p07L _____

FICHA DE MEDICAMENTO COMPLEMENTAR												
NOME:	ATENDIMENTO:											
43. Medicamentos	a. Dose (mg) (888 = NSA)	b. Quantas vezes ao dia o(a)Sr(a) toma esse remédio?	c. Nos últimos setes dias quantos dias você tomou o remédio? (9 = IGN)	d. Quantas vezes por dia você tomou esse remédio? (9 = IGN)	e. Quantos comprimidos você tomou em cada vez? (9 = IGN)	f. Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido? (9 = IGN)	g. Como essa medicação funciona para você? (1) Bem (2) Regular (3) Não funciona bem (9 = IGN)	h. O(a) Sr(a) necessita realizar algumas ações extra? (0) Nenhuma ação (1) Partir ou triturar (2) Dissolver (3) Preparar a injeção (4) Aplicar a injeção (5) Múltiplas unidades (6) Passar a pomada (7) Outro _____	i. O(a) Sr(a) recebeu alguma instruções adicional? (0) Nenhuma ação (1) Tomar em jejum (2) Tomar após refeição (3) Líquido específico (4) Doses alternadas (5) Aumentar dose (6) Diminuir dose (7) Horário específico (8) Outro _____	j. Quantas vezes por dia você segue estas instruções adicionais?	k. Quem indicou este remédio? (1) Médico ESF (2) Outro médico (3) Outro _____ (9) IGN	L. Como conseguiu este remédio? (1) Pagou (2) Grátis do ESF (3) Grátis, do SUS (4) Grátis na farmácia popular (5) Grátis de outro modo
<b>m08</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim (9) NSA Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a08 _____ p08a _____	b08 _____ p08b _____	c08 _____	D08 _____	e08 _____ p08e _____	f08 _____	g08 _____	____;____ H08 _____ pontos p08h _____	____;____ i08 _____ pontos p08i _____	j08 _____ p08j _____	K08 _____ p08k _____	L08 _____ p08L _____
<b>m09</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	a09 _____ p09a _____	b09 _____ p09b _____	c09 _____	d09 _____	e09 _____ p09e _____	f09 _____	g09 _____	____;____ h09 _____ pontos p09h _____	____;____ i09 _____ pontos p09i _____	j09 _____ p09j _____	k09 _____ p09k _____	L09 _____ p09L _____
<b>m10</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A10 _____ P10a _____	B10 _____ P10b _____	C10 _____	D10 _____	E10 _____ P10e _____	F10 _____	G10 _____	____;____ H10 _____ pontos P10h _____	____;____ I10 _____ pontos P10i _____	J10 _____ P10j _____	K10 _____ P10k _____	L10 _____ P10L _____
<b>m11</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A11 _____ P11a _____	B11 _____ P11b _____	C11 _____	D11 _____	E11 _____ P11e _____	F11 _____	G11 _____	____;____ H11 _____ pontos P11h _____	____;____ I11 _____ pontos P11i _____	J11 _____ P11j _____	K11 _____ P11k _____	L11 _____ P11L _____
<b>M12</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A12 _____ P12a _____	B12 _____ P12b _____	C12 _____	D12 _____	E12 _____ P12e _____	F12 _____	G12 _____	____;____ H12 _____ pontos P12h _____	____;____ I12 _____ pontos P12i _____	J12 _____ P12j _____	K12 _____ P12k _____	L12 _____ P12L _____
<b>M13</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A13 _____ P13a _____	B13 _____ P13b _____	C13 _____	D13 _____	E13 _____ P13e _____	F13 _____	G13 _____	____;____ H13 _____ pontos P13h _____	____;____ I13 _____ pontos P13i _____	J13 _____ P13j _____	K13 _____ P13k _____	L13 _____ P13L _____
<b>M14</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A14 _____ P14a _____	B14 _____ P14b _____	C14 _____	D14 _____	E14 _____ P14e _____	F14 _____	G14 _____	____;____ H14 _____ pontos P14h _____	____;____ I14 _____ pontos P14i _____	J14 _____ P14j _____	K14 _____ P14k _____	L14 _____ P14L _____
<b>M15</b> _____ Confere prescrição (0) Não (1) Sim Citado inicialmente (0) Não (1) Sim	A15 _____ P15a _____	B15 _____ P15b _____	C15 _____	D15 _____	E15 _____ P15e _____	F15 _____	G15 _____	____;____ H15 _____ pontos P15h _____	____;____ I15 _____ pontos P15i _____	J15 _____ P15j _____	K15 _____ P15k _____	L15 _____ P15L _____

## ANEXO B – MANUAL DE INSTRUÇÕES – QUESTIONÁRIO

### MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO SOBRE NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PACIENTES QUE HOSPITALIZAM POR CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA

Neste manual serão apresentadas as recomendações e orientações para a realização das entrevistas referente à pesquisa sobre NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PACIENTES QUE HOSPITALIZAM POR CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA.

#### RECOMENDAÇÕES

- Procure apresentar-se de uma forma simples, limpa e sem exageros. Não masque chicletes, nem coma ou beba algum alimento durante a entrevista.
- Use sempre seu crachá de identificação.
- Durante a entrevista, de vez em quando, faça referência ao nome do entrevistado. É uma forma de ganhar a atenção e manter o interesse do entrevistado.
- **“Nunca demonstre censura, aprovação ou surpresa diante das respostas.** Lembre-se que o propósito da entrevista é obter informações e não transmitir ensinamentos ou influenciar conduta nas pessoas. A postura do entrevistador deve ser sempre **neutra** em relação às respostas.
- Leia as perguntas para o entrevistado. Inicialmente, não tente melhorar a forma de perguntar e repita a questão, se necessário. Só depois disto você deve explicar o que quer saber com aquela pergunta.
- **Mantenha a mão, o seu Manual de Instruções** e consulte se necessário, durante a entrevista.
- Cuide bem de seus formulários. Use sempre a prancheta na hora de preencher as respostas.
- Posicione-se de preferência frente a frente com a pessoa entrevistada, evitando que ela procure ler as questões durante a entrevista.
- As letras e números devem ser escritos de maneira **absolutamente legível**, sem deixar margem para dúvidas. Lembre-se! Tudo isto vai ser relido e digitado. De preferência, use letra de forma.

- Em especial, o 1 não tem aba, nem pé. Faça um cinco bem diferente do nove! O oito são duas bolinhas.
- **Nunca** deixe **nenhuma** resposta em branco, a não ser as dos pulos indicados no questionário. Faça um risco diagonal no bloco que está sendo pulado e siga em frente.
- Não use abreviações ou siglas, a não ser que tenham sido fornecidas pelo manual.
- Nunca passe para a próxima pergunta se tiver alguma dúvida sobre a questão que acabou de ser respondida. Se necessário, peça para que se repita a resposta. Não registre a resposta se não estiver **absolutamente** seguro de ter entendido o que foi dito pelo(a) entrevistado(a).
- Preste muita atenção para **não pular** nenhuma pergunta, nenhum espaço. Ao final de cada página do questionário, procure verificar se todas as perguntas da página foram respondidas.
- **Nunca** confie em sua memória e não deixe para registrar nenhuma informação depois da entrevista. Não encerre a entrevista com dúvidas ou espaços ainda por preencher.
- Quando você tiver dúvida sobre a resposta ou a informação parecer pouco confiável, tentar esclarecer com o entrevistado (a), e se necessário, anote a resposta por extenso e apresente o problema ao supervisor.
- **Use o pé da página, ou o verso, para escrever tudo o que você acha que seja importante para resolver qualquer dúvida. Na hora de discutir com a pesquisadora estas anotações são muito importantes.**
- As instruções nos questionários servem apenas para orientar a entrevistadora, não devendo ser lidas para o entrevistado.
- Caso a resposta seja "OUTRO", especificar o que foi respondido no espaço reservado, segundo as palavras do informante.
- Os questionários devem ser preenchidos a **lápiz** e com muita atenção, usando **borracha** para as devidas correções.
- As perguntas devem ser feitas exatamente como estão escritas, sendo que o que não estiver escrito em **NEGRITO, NÃO** deve ser lido. Caso o respondente não entenda a pergunta, repita uma segunda vez exatamente como está escrita. Após, se necessário, explique a pergunta de uma segunda maneira (conforme instrução específica), com o cuidado de não induzir a resposta. Em

último caso, enunciar todas as opções, tendo o cuidado de não induzir a resposta.

→ Todas as respostas devem ser registradas no corpo do questionário. Nunca registrar direto na coluna da direita. Não anote nada neste espaço, ele é de uso exclusivo para codificação.

### **INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

**Antes de iniciar a entrevista coletar as informações abaixo do prontuário do paciente.**

**Entrevistador:** Completar com o nome completo do entrevistador e codificar com o respectivo número

**Data da entrevista:** Colocar a data em que a entrevista está sendo realizada, especificando dia/mês/ano. Nos casos de dias e meses com apenas um dígito, colocar um zero na frente.

**Nome:** Anotar o nome completo do entrevistado, conforme prontuário.

**Telefone para contato:** Colocar o código de área entre parêntese seguido do número do telefone indicado pelo entrevistado

**Número do atendimento no HSC:** Anotar o número do atendimento do entrevistado, conforme prontuário.

**CID:** Anotar o CID conforme prontuário do paciente. Caso não tenha o Cid no momento da entrevista, deixe este local em branco e faça o acompanhamento no sistema. Assim, que o Cid for lançado complete este local.

**1. Data de Nascimento:** anotar a data de nascimento e idade, conforme prontuário do entrevistado. Se este tiver menos de 40 anos de idade será excluído do estudo e não será necessário realizar a entrevista.

A idade anotar em anos completos. Ex: 29 anos e 7 meses. Anotar 30 anos./ 29 anos e 5 meses. Anotar 29 anos

Após registrar estas informações dirigir-se ao leito do paciente e inicie a entrevista pela pergunta número 2.

#### **2. Qual município o (a) Sr.(a) mora?**

Preencha conforme a resposta da pessoa entrevistada.

Caso o entrevistado responda um município que não pertence a 8º e 13º CRS. Ele não excluído do estudo, AGRADEÇA A PARTICIPAÇÃO E DIGA AO ENTREVISTADO QUE O ESTUDO É APENAS PARA INDIVÍDUOS QUE MORAM NOS MUNICÍPIOS INTEGRANTES DO DA 8º E 13º COORDENADORIAS REGIONAIS DE SAÚDE

Os municípios incluídos no estudo são:

8º CRS: Cachoeira do Sul (sede), Caçapava do Sul, Encruzilhada do Sul, Novo Cabrais, Cerro Branco, Lagoa Bonita do Sul, Sobradinho, Ibarama, Passa Sete, Segredo, Arroio do Meio e Estrela Velha.

13º CRS: Santa Cruz do Sul (sede), Pantano Grande, Rio Pardo, Vale Verde, Passo do Sobrado, Venâncio Aires, Mato Leitão, Vera Cruz, Sinimbu, Gramado Xavier.

#### DADOS DA INTERNAÇÃO

**LER A SEGUINTE FRASE:**

**<AGORA VOU LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE A SUA INTERNAÇÃO>**

#### **3. Quem irá responder o questionário?**

Marque a alternativa correspondente.

O questionário poderá ser respondido pelo próprio paciente (1) ou outra pessoa neste caso anotar quem esta respondendo: (2) cônjuge, (3) Familiar, (4) cuidador ou outro. No caso de outro anotar a pessoa respondente.

#### **4. Esta é a primeira internação do(a) Sr(a). no HSC?**

Marque a alternativa correspondente. Se o entrevistado responder que esta não é a primeira internação na HSC marque (0)NÃO e faça a próxima pergunta. Caso esta seja a primeira internação no HSC marque (1)SIM e pule para a questão 8.

#### **5. Quando foi a última internação?**

Anotar há quantos meses foi a última internação. Caso o paciente relatar anos, anotar em anos.

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN)

#### **6. Qual o motivo da ultima internação?**

Anotar o motivo que o entrevistado relatou. Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**7. Quantas vezes nos últimos 12 meses o(a) Sr.(a) esteve hospitalizado nesse hospital devido a esse motivo?**

Anotar quantas vezes o paciente esteve internado pelo motivo relatado. Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**8.O(a) Sr(a). internou por esse mesmo problema nos últimos 12 meses em outro local?**

Marque a alternativa correspondente. Se o entrevistado respondeu que (1)SIM, perguntar **quantas vezes** e anotar o número.

Se o entrevistado responder que (0)NÃO faça a próxima pergunta.

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**DADOS SOCIDEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS E DE SAÚDE**

**9. Sexo**

Deverá ser observado e anotado a opção correspondente. Marque a opção (0)se o indivíduo for do sexo masculino, a opção (1), caso seja do sexo feminino.

**10. Cor da pele**

Deverá ser observada e assinalada a alternativa correspondente à cor da pele do entrevistado.

**LEIA A FRASE ABAIXO PARA A ENTREVISTA:**

**<AGORA VOU LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O(A) SR.(A).>**

**11. O(A) Sr(a) sabe ler e escrever?**

Marque a alternativa correspondente. Se o respondente não sabe ler e escrever, marque a alternativa (0)“NÃO”, se o respondente só sabe assinar o nome, marque a alternativa(2) “SÓ ASSINA O NOME”. Se o respondente souber ler e escrever marque a alternativa (1) “Sim” responda a questão 12. SE “NÃO” OU “SÓ ASSINA O NOME” PULE PARA A QUESTÃO Nº13 e CODIFIQUE A QUESTÃO Nº 12 COM “8”(NSA).



**12 . Até que série o(a) Sr(a) completou na escola?**

Anotar a resposta do entrevistado no espaço para anotações e escrever a resposta por extenso, deixando para calcular e codificar depois.

Terceiro grau completo (superior completo) = 15 anos de estudo

Primário completo = 5 anos de estudo

Ginasial completo = 8 anos de estudo

Científico completo = 11 anos de estudo

Primeiro livro = 1 ano de estudo

Segundo livro = 2 anos de estudo

Terceiro livro = 3 anos de estudo

\* Somente devem ser contados os anos com aprovação

\* Pessoas com cursos de especialização, mestrado e doutorado devem ser codificados com 17 anos.

**13.Em relação a sua alimentação quantas vezes por semana o(a) Sr.(a) costuma comer frutas ?**

O(a) entrevistado deve responder quantos vezes normalmente costuma comer frutas numa semana comum, incluindo sábado e domingo. Assinalar a alternativa que inclui a resposta do entrevistado (a).

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**14. Quantas vezes por semana o (a) Sr.(a) costuma comer verduras?**

O(a) entrevistado deve responder quantos vezes normalmente costuma comer verduras numa semana comum, incluindo sábado e domingo. Assinalar a alternativa que inclui a resposta do entrevistado (a).

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**15. O(a) Sr(a). realiza, regularmente, algum tipo de atividade física no seu lazer, tais como exercícios físicos (ginástica, caminhada, corrida), esportes, ou artes marciais?**

Assinalar a alternativa que inclui a resposta do entrevistado (a). Se Não (0), perguntar se tem interesse.

Se o entrevistado responder que sim, perguntar quantas vezes na semana ele pratica atividade física na semana e há quanto tempo.

**16. O (a) Senhor (a) já fumou ou ainda fuma?**

Será considerado fumante o entrevistado que disser que fuma 1 ou mais de 1 cigarro por dia há mais de um mês. **CASO SEJA FUMANTE FAÇA A PERGUNTA “QUANTOS CIGARROS O(A) SR. (A) FUMA POR DIA?”**. Se o entrevistado responder que já fumou mas parou, preencher há quantos anos e meses, colocando zero na frente dos números quando necessário. Se fuma menos de um cigarro por dia e / ou há menos de um mês, considere como não (0). Caso tenha parado de fumar há menos de 1 mês, considere como fumante (2). Caso fume menos de 1 cigarro por dia e/ou há menos de 1 mês considere como (0)

Preencher com “88” para os itens “parou\_\_ anos e \_\_ meses” em caso de o entrevistado responder que nunca fumou e preencher como “88” o “\_\_ nº de cigarros/dia” no caso do entrevistado responder que nunca fumou ou é ex-fumantes.

**17. Com que frequência O(a) Sr.(a) costuma ingerir bebidas alcoólicas?**

Preencha conforme a resposta da pessoa entrevistada. **CASO O ENTREVISTADO RESPONDA QUE NÃO, PULE PARA QUESTÃO Nº20** e codifique com “8”(NSA) a lacuna das questões nº18 e nº19.

**18. Em um único dia o(a) Sr(a). chega a tomar mais do que 01 lata de cerveja ou mais do que 01 taça de vinho ou mais do que 01 dose de qualquer outra bebida alcoólica?**

Marque a alternativa correspondente. Se o entrevistado responder (0) NÃO, pule para a questão 20. Se o entrevistado responder que (1) sim, faça a próxima pergunta

**19. No último mês, o(a) Sr(a). chegou a consumir 05 ou mais doses de bebida alcoólica em um único dia?**

Marque a alternativa correspondente.

**20. Qual é seu peso?**

Será anotado o peso referido pelo entrevistado(a) em kg, isto é , o peso que ele informar que possui. No caso do entrevistado não saber seu peso, marque a opção (9) IGN.

**21 .Qual é sua altura ?**

Será anotado a altura informada pelo entrevistado e, depois, esta será codificada em centímetros (cm). No caso do entrevistado não saber informar sua altura, marque a opção (9) IGN.

**22. Como o(a) Sr(a) considera sua saúde?**

As opções de resposta devem ser lidas para o entrevistado. Caso o entrevistado pergunte “**comparado com quem?**” Peça para ele se comparar com alguém da mesma idade. Se o entrevistado responder DEPENDE diga para ele se referir a como se sente na maior parte do tempo.

**23. Algum médico já lhe disse que o (a) senhor (a) tem: açúcar no sangue ou Diabetes, gordura no sangue ou Colesterol, Problemas vasculares, Reumatismo, Osteoporose, Bronquite/ Asma, Depressão, problema no coração, pressão alta, câncer .**

A pessoa deve responder se teve (sim ou não) diagnóstico médico dos problemas de saúde apontados, ou ainda pode responder que não sabe, no caso de nunca ter feito exames ou consultar os médicos para obter possíveis diagnósticos. Caso o entrevistado ache que tenha ou diga que o farmacêutico, a vizinha, o enfermeiro ou qualquer pessoa que não seja médico(a) tenha dito isso, marque (0) NÃO.

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**24. O(a) Sr(a). tem trabalho remunerado?**

Marque a alternativa correspondente. Considerar como trabalho qualquer atividade remunerada, com qualquer carga horária. Não importa o vínculo, carteira, etc. Também não importa se o trabalho é regular ou eventual. Não é necessário anotar a profissão, apenas se está trabalhando (1), ou se aposentado (2), desempregado (3), encostado (4), (5) dona de casa ou (6) estudante. Caso não esteja trabalhando anotar a quanto tempo, através da pergunta: **quanto tempo o(a) Sr(a) é <SITUAÇÃO**

**OCUPACIONAL>?** No lugar de situação ocupacional dizer a situação ocupacional que o entrevistado se encontra.

**25. Qual a sua situação conjugal atual?**

Marque a alternativa correspondente. Se o entrevistado não entender a expressão “situação conjugal”, pergunte sobre o estado civil, ou se tem companheiro. A situação civil (legal) não tem importância, queremos saber se a pessoa tem um companheiro.

**26. Quantas pessoas moram com (a) Sr(a)?**

Anotar o número de pessoas que morar com o entrevistado.

**27. Pensando no último mês qual foi a renda total mensal das pessoas que moram no seu domicílio, somando a sua e a de todos os outros, considerando todas as fontes, como salários, horas extras, aluguéis, bicos, pensões, aposentadorias, etc.? (Não incluir empregados domésticos) R\$ \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_**

Não esqueça que a renda se refere ao **mês civil anterior**. Se uma pessoa começou a trabalhar no mês corrente, não incluir o seu salário. Se uma pessoa está desempregada no momento mas recebeu salário no mês anterior, este deve ser incluído. Quando uma pessoa está desempregada a mais de um mês e estiver fazendo algum tipo de trabalho eventual (biscates), considere apenas a renda desse trabalho, anotando quanto ganha por biscate e quantos dias trabalhou neste último mês para obter a renda total.

Para os autônomos, como proprietários de armazéns e motoristas de táxi, considerar o que a pessoa recebeu ou retirou da empresa. Não confundir com o faturamento da empresa! Já para os empregados deve-se considerar a renda bruta, não excluindo do valor do salário os valores descontados para pagamentos de seguros sociais.

Não incluir rendimentos ocasionais ou excepcionais como o 13º salário ou recebimento de indenização por demissão, fundo de garantia, etc. Salário desemprego deve ser incluído. Se a pessoa trabalhou no último mês como safrista, mas durante o restante do ano trabalha em outro emprego, anotar as duas rendas especificando o número de meses que exerce cada trabalho.

Se não houver valor para ser anotado, passe um traço no espaço (R\$ \_\_\_\_\_, 00) e posteriormente codifique com 0 0 0 0 0.

**DADOS SOBRE UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE**

**LEIA A FRASE ABAIXO PARA A ENTREVISTA:**

**<AGORA VOU LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE CONSULTAS AO MÉDICO>**

**28. O(a) sr(a) possui plano de saúde?**

Considerar qualquer plano, benefício, serviço que dê acesso a consultas, exames, hospitalização, **que não seja do SUS**. Pode ser pago, pode ser gratuito, pode ser de instituição pública (como o Instituto de Previdência do Estado) ou privada (como Unimed, Golden Cross).

Não considere como plano de saúde um serviço que ofereça **somente** remoção de emergência (p. ex., Ecco Salva).

**29. O o(a) sr(a) mora em um região que recebe a visita da equipe de saúde da família (do posto de saúde) (médico, enfermeiro, técnico de enfermagem e agente comunitária de saúde)?**

Marque a alternativa correspondente. Se responder que sim(1) Anotar quanto tempo faz que o entrevistado recebeu a visita da equipe da saúde. Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**30. Desde <SEIS MESES A TRÁS> o(a) Sr(a). consultou com médico por qualquer problema de saúde?**

No momento de fazer a pergunta ao entrevistado dizer o mês dos últimos seis atrás.

Não deixar passar atendimentos de rotina, busca de remédios, vacina, etc. Veja as alternativas da questão seguinte. Não considerar o atendimento para outra pessoa, como para um filho.

Se ele responder que não marque a opção (0) NÃO e pergunte: **Porque o(a) sr(a) não procurou serviço de saúde?** Você terá duas opções de respostas, o paciente não sentiu necessidade (1) ou sentiu necessidade, mas não foi (2) neste caso anotar o motivo que não consultou.

Se o entrevistado responder que sim marque a opção (1)SIM e pergunte: **Quantas vezes?** (lembrando que são nos últimos seis meses) e pergunte **Quando foi a última?** (anotar a data da última consulta)

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**31. Qual o principal motivo deste atendimento?**

Deve ser anotado apenas um motivo identificado como o principal. Em caso de dúvida, por vários motivos, tente perguntar se para cada um em separado, a pessoa teria procurado o serviço.

**32. Onde o(a) sr(a) procurou atendimento em primeiro lugar?**

Interessa saber o primeiro lugar que foi procurado para atendimento. Frequentemente a pessoa refere um serviço pelo nome. Por exemplo, o PA (Pronto Atendimento). Esclareça que serviço procurou, pois a pessoa pode ter ido a um ambulatório e não ao PA.

**33. Neste último atendimento foi verificada a sua pressão arterial?**

Marque a alternativa correspondente. Se o entrevistado responder que (0)NÃO faça a próxima pergunta. Se responder que sim, pergunte se ele lembra do valor e anote.

Se referir que não lembra ou não sabe, codifique com 9(IGN).

**34. Neste atendimento (ler opções):**

Leia as opções para o entrevistado e assinale a alternativa correspondente.

**DADOS DAS CARACTERÍSTICAS DA FARMACOTERAPIA**

**LER A FRASE:**

**<AGORA EU GOSTARIA QUE O(A) SR(A) PENSA-SE EM TODOS OS REMÉDIOS QUE PRECISA UTILIZAR CONTINUAMENTE POR INDICAÇÃO MÉDICA, ISTO É, PRECISA USAR TODOS OS DIAS (OU QUASE TODOS) SEM DATA PARA PARAR>**

**35. Como o (a) Sr.(a) costuma obter seus medicamentos?**

Marque a alternativa correspondente. O normalmente se refere a maioria das vezes. Pode ter ocorrido que no ultimo mês ele tenha comprado todos, mas nos outros sempre ganhava. Neste caso marcar que ele ganha todos.

**36. Com relação ao(s) remédio(s) que o(a) Sr.(a) precisa utilizar continuamente por indicação médica, isto é, precisa usar todos os dias (ou quase todos) sem data para parar, o(a) Sr(a).:**

Ler as opções e marcar a alternativa correspondente

**37 a 40:** Estas questões se destinam a avaliar no nível de adesão do paciente ao tratamento farmacológico. Leia calmamente e frise que o entrevistado deve respondê-las somente em relação aos medicamentos de uso contínuo.

**41.** Esta questão não deve ser perguntada ao entrevistado. O entrevistador deve fazer a soma das alternativas negativas referentes às questões 37 a 40. Se a soma for de zero pontos, todas respostas negativas, marcar a alternativa (0) adesão. Se a soma for de 1 ou mais pontos, uma ou mais respostas positivas, marcar a opção (1) Não adesão.

#### QUADRO DE MEDICAMENTOS

**42. Nos últimos SETE dias o Sr(a) usou algum remédio receitado por médico para a <CITAR A DOENÇA QUE LEVOU A INTERNAÇÃO>?**

Esta questão é a introdutória do bloco. Todas as informações investigadas se referem ao período aos SETE dias anteriores a entrevista. Mais de 70% da população utiliza ou utilizou algum tipo de medicamento, para evitar omissões ou esquecimentos exemplifique: para pressão, coração, ou outro. Caso não hajam medicamentos, pule para a questão nº46.

**43. NOME DO MEDICAMENTO**

→ Em primeiro lugar, completa-se a primeira coluna com os nomes de todos os medicamentos que o entrevistado se lembre de ter usado.

→ Cada medicamento deve ser anotado em uma linha diferente.

- Nos casos em que o entrevistado relatar o uso de mais de sete medicamentos, pegar a folha extra de medicamentos e iniciar em 8.
- Após solicite o paciente a prescrição médica, caso o paciente não possua a prescrição combinar com o paciente ou cuidador para que o mesmo traga a receita no próximo dia. Continue a entrevista sem a prescrição médica e anote o que o paciente lembrar. No próximo dia, você confere se as informações conferem com a prescrição que o entrevistado trouxe.
- O nome do medicamento deve ser anotado como relatado pelo entrevistado se não houver receita ou caixa (caixa = embalagem (vidro, frasco, ampola) = cartela = bula). Dar prioridade para a informação da caixa se esta estiver disponível, isto é, quando o entrevistado trazer a caixa de um medicamento que já tinha sido citado, conferir para ver se tinha sido escrito da forma correta.
- Muitas vezes, o nome do medicamento apresentado será totalmente diferente daquele que havia sido citado. Ex: A pessoa disse que estava tomando Tylenol, mas a embalagem apresentada é de Dôrico. Neste caso deve-se apagar o nome anteriormente anotado e substituir pelo nome da embalagem apresentada (nome inteiro do medicamento, sem abreviaturas, sem usar acentuação e em letra de forma).
- Se a pessoa somente apresentar a receita anotar o nome ou nomes que estiverem na mesma. Observar que muitas vezes o médico coloca na receita várias alternativas de um mesmo remédio (não são prescrições diferentes), neste caso, anotar apenas o nome do medicamento que foi usado.
- Se, ao apresentar a receita, esta apresentar algum remédio que não tinha sido citado pelo entrevistado, perguntar se ele usou aquele remédio nos últimos sete dias. Se a resposta for “sim”, incluí-lo no quadro. E marcar que não foi citado anteriormente (0). Se a resposta for “não”, não importa o motivo, ele não será incluído no quadro, mesmo estando na receita. Provavelmente, este será um caso de medicamento deixado de tomar, isto é, deverá fazer parte dos medicamentos citados na questão número 6 do questionário de medicamentos.
- Os medicamentos presentes na receita médica devem ser codificados com o número “1”, já os medicamentos que não constarem na prescrição médicas devem ser codificados com “8”.



**a. Dose**

Anotar a dose do medicamento que o entrevistado referiu. Se tiver a prescrição médica anotar se esta dose confere com a prescrição.

→ Se for apresentada a embalagem, anotar a dosagem que está na mesma. Caso não tenha sido apresentada a embalagem, perguntar para o entrevistado se ele sabe qual é a dosagem ou número de miligramas. Deve ser procurado um número seguido de mg, mg /g, mg / ml, mg /gota, mcg, mcg / g, UI, UI / ml ou %. Pode aparecer outro tipo de unidade que não se enquadre nas anteriores, na dúvida, não deixe de anotar.

→ Podem acontecer casos da embalagem não apresentar nenhuma referência quanto à dosagem ou a pessoa não sabe informar, neste caso, anotar (9) IGN. Quando se tratar de um medicamento com vários componentes, não se anotará a dosagem. Isto será comum de ocorrer.

→ Se o remédio for composto por apenas duas substâncias, anotar ambas as dosagens. Ex: Valsartana 160mg + Hidroclortiazida 12,5mg. Anotar no nome do remédio: Valsartana + Hidroclortiazida e na dosagem. 160 +12,5.

**b. Quantas vezes ao dia o(a) Sr(a) toma este remédio?**

Anotar quantas vezes por dia o entrevistado toma o remédio. EX: o paciente diz que toma duas vezes ao dia ou de 12 em 12 horas. Anotar o nº 2. Se o entrevistado tiver a prescrição anotar se esta informação confere com a prescrição. Caso o paciente não tenha a receita anote (9)IGN.

**c. Nos últimos setes dias quantos dias você tomou o remédio?**

Esta pergunta é parte do BMQ para avaliação da adesão ao tratamento farmacológico. Anotar quantos dia o respondente tomou o remédio. Os valores possíveis são de 0 (nenhuma dia) a 7 (tomou sete dias na semana).

Se a pessoa não lembrar ou não sabe anotar 9(IGN).

**d. Quantas vezes por dia você tomou esse remédio?**

Esta pergunta é parte do BMQ para avaliação da adesão ao tratamento farmacológico. Anotar o número de vezes que a pessoa tomou o remédio por dia.

**e. Quantos comprimidos você tomou em cada vez?**

Anotar o número de comprimidos que tomou cada vez (1, 2, etc). Se o entrevistado tiver a prescrição anotar se esta informação confere com a prescrição. Caso o paciente não tenha a receita anote (9)IGN.

**f. Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido?**

Esta pergunta é parte do BMQ para avaliação da adesão ao tratamento farmacológico. Anotar o número de vezes que a pessoa esqueceu de tomar algum comprimido. Se a pessoa não lembrar ou não sabe, anotar 9(IGN).

**g. Como essa medicação funciona para você?**

Esta pergunta é parte do BMQ para avaliação da adesão ao tratamento farmacológico. Anotar a alternativa correspondente de como a medicação funciona para a pessoa entrevistada.

**h. O(a) Sr(a) necessita realizar algumas ações extra?**

Esta pergunta será utilizada para o cálculo da complexidade da farmacoterapia. Ler as opções para o entrevistado, caso o médico tenha prescrito outra ação extra, marcar outro e anotar a ação. Se o entrevistado tiver a prescrição anotar se esta informação confere com a prescrição. Caso o paciente não tenha a receita anote (9)IGN.

IMPORTANTE: Nesta questão é possível que o entrevistado responda mais de uma ação. Anotar todas as ações referidas pelo entrevistado. Cada ação vale um ponto. Somar os pontos e registrar.

Ex: o entrevistado necessita preparar a injeção(3) e aplicar (4) são duas ações; triturar (1) e dissolver (3) também são duas ações. Nestes casos codifique: 3;4 e 1;3 e anote o número de pontos: 2 pontos em casa um dos exemplos.

**j. O(a) Sr(a) Sr recebeu alguma instruções adicional?**

Esta pergunta será utilizada para o cálculo da complexidade da farmacoterapia. Ler as opções para o entrevistado, caso o médico tenha prescrito outra instrução adicional, marcar outro e anotar a instrução. Se o entrevistado tiver a prescrição anotar se esta informação confere com a prescrição. Caso o paciente não tenha a receita anote (9)IGN.

IMPORTANTE: Nesta questão é possível que o entrevistado responda mais de uma instrução. Anotar todas as instruções referidas pelo entrevistado.

Ex: o entrevistado necessita tomar após a refeição (2) e sempre de manhã (7). Neste caso codifique: 2;7 e registre a 2 pontos.

**k. Quantas vezes por dia você segue estas instruções adicionais?**

Anotar o número de vezes que a pessoa deve repetir as instruções adicionais. Pois nem sempre a mesma instrução vale para todos os horários.

**l. Quem indicou este remédio?**

Marque a alternativa correspondente. Se a resposta for “médico” ou “dentista”, perguntar se era do ESF para marcar a alternativa adequada. Se não foi médico ou dentista do ESF, marcar a opção 2 (outro médico). Quando a resposta for “outro”, escrever o que o entrevistado respondeu ao lado (com letra legível). Obs: indicou = receitou = prescreveu.

**L. Como conseguiu este remédio?**

Se foi comprado, marcar a opção número 1. Se pagou algum dinheiro pelo remédio, mesmo que tenha recebido um grande desconto ou pagamento parcial de convênio, também se encaixa na opção número 1.

Se foi recebido gratuitamente do ESF da sua região, marcar a opção número 2.

Se foi recebido gratuitamente do SUS mas não do ESF da sua região, marcar a opção número 3.

Se recebeu gratuitamente pela farmácia popular, marcar a opção número 4

Se recebeu gratuitamente por doação, amostra grátis ou teve um ressarcimento integral de algum convênio, mesmo que tenha pago inicialmente algum valor, marcar a opção número 5.

Se o remédio usado nos últimos sete dias foi parte comprada e outra parte recebida gratuitamente, marcar a opção número 5.

AGORA TERMINOU O QUADRO, VOLTAR PARA O QUESTIONÁRIO NA PERGUNTA 44.

**44. Algum de seus remédios causa problemas para você?**

Se o entrevistado responder que sim, anotar o número correspondente do medicamento no quadro e o nome do medicamento, anotar o quanto o remédio incomoda: (1) pouco (2)um Pouco (3) Muito.

Se ele responder que (0)NÃO, passar para a próxima questão.

**45. Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus remédios.**

Ler a seguinte frase: <Quanto difícil é para você > e ler a lista de problemas e o quanto a pessoa acha difícil. Anotar a alternativa correspondente e o nome do medicamento que causa o problema.

Repetir este procedimento para as alternativas “a” até “f”.

**46. Nos últimos quinze dias o(a) Sr(a). deixou de tomar algum remédio receitado pelo médico?**

Esta pergunta tem por objetivo investigar se ele deixou de tomar algum medicamento prescrito e o motivo. Se ele responder que sim, anote a alternativa correspondente ao motivo.

Se ele responder que não (0) a entrevista terminou. Agradeça a participação dele e se despesa.

**Após finalizada a entrevista codificar as seguintes questões:****47. Número total de medicamentos relatados:**

Após encerrar o quadro dos remédios, contar quantos itens de medicamentos foram citados e preencher o número (não esquecer de contar os medicamentos anotados na folha extra). Se nenhum medicamento foi usado, preencher com 00.

**48 a 51: Problemas de adesão detectados no BMQ**

O instrumento de adesão referida pelo paciente, Brief Medication Questionnaire - BMQ é composto por três domínios com perguntas que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso. A adesão é classificada de acordo com o número de respostas

positivas em: alta (nenhuma), provável alta adesão (1), provável baixa adesão (2) e baixa adesão (3 ou mais) em qualquer domínio.

DR- REGIME (questões 1a-1e)	1=sim	0=não
DR1 – O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2 – O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3 – O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4 – O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5 – O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6 – O R respondeu que “não sabia” a alguma medicação?	1	0
DR7 – O R se recusou a responder a alguma questão?	1	0
<b>Soma DR:</b>		Tregime
DC - CRENÇAS		
DC1 – O R relatou “não funciona bem ou não sei na “g”?	1	0
DC2 – O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
<b>Soma DC:</b>		Tcrencas
DRE – RECORDAÇÃO		
DRE1 – O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos? (2 ou mais vezes ao dia)?	1	0
DRE2 – O R relata muita dificuldade ou alguma dificuldade em responder a questão 44?	1	0
<b>Soma DRE:</b>		Trecord
<b>Soma total:</b>		

Após a finalização da entrevista, o coletador deverá preencher:

**Questão 48:** ESCORE DO REGIME: soma total das respostas positivas no domínio regime (DR1 a DR7))

**Questão 49:** ESCORE CRENÇAS: soma total das respostas positivas no domínio crenças (DC 1 e DC2 )

**Questão 50:** ESCORE RECORDAÇÃO: soma total das respostas positivas no domínio recordação (DRE1e DRE2)

**Questão 51:** ESCORE DE ADESÃO: soma de todas as respostas positivas de todos os domínios.

**ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estamos fazendo uma pesquisa que tem como intenção buscar informações sobre os medicamentos que estavam sendo utilizados antes da internação dos pacientes que hospitalizam no Hospital Santa Cruz de Santa Cruz do Sul, devido a problemas cardiovasculares. Você está sendo convidado a participar da pesquisa como um importante colaborador. Este estudo está sendo coordenado pela Dra. Vera Maria Vieira Paniz, professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS e as entrevistas estão sendo realizadas por mim, Ana Paula Helfer Schneider, doutoranda em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS e professora da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC.

Com esta pesquisa pretende-se fornecer informações para o aprimoramento de políticas públicas que visem melhorar a qualidade do atendimento oferecido as pessoas com problemas cardiovasculares pelos profissionais da saúde do Sistema Único de Saúde (SUS).

Serão realizadas entrevistas individuais sobre o tema mencionado durante as primeiras 24 horas após a sua internação. Os dados serão utilizados apenas para fins de divulgação da pesquisa científica e analisados de maneira a projetar a confidencialidade das informações e anonimato dos participantes, isto é, seu nome não será revelado em momento algum.

Este projeto está de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo considerado de risco mínimo. A participação na pesquisa é voluntária, ficando você livre para não responder qualquer pergunta ou ainda, interromper sua participação em qualquer momento, sem que isto lhe cause qualquer prejuízo.

Se você tiver alguma dúvida ou preocupação sobre o estudo, pode contatar a coordenadora do projeto Vera Maria Vieira Paniz pelo número (51)91129185 ou comigo pelo número (51) 96938447. Se tiver alguma dúvida ou pergunta sobre os aspectos éticos desta pesquisa, pode nos contatar pelos mesmos telefones.

Após os esclarecimentos acima, eu, \_\_\_\_\_, aceito participar voluntariamente desta pesquisa.

Este termo é elaborado em duas vias de igual teor, ficando uma via em seu poder e a outra em poder da autora deste projeto.

Santa Cruz do Sul, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Entrevistado

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Supervisor

---

**RELATÓRIO DE PESQUISA**

---





**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Fluxograma da logística de coleta de dados .....	126
--	-----

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Distribuição da amostra e prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico conforme TMG e BMQ para cada domínio, segundo variáveis sociodemográficas, comportamentais, de saúde e da farmacoterapia. Santa Cruz do Sul, 2014-2015 (N=218) .....	130
Tabela 2. Classificação da adesão ao tratamento farmacológico conforme instrumentos de mensuração. ....	134
Tabela 3: Associação entre baixa adesão e complexidade terapêutica conforme diversos modelos de ajuste. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela 4. Resultado das meta-análises realizadas a partir da revisão sistemática.	137

**Sumário**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>123</b>
<b>2 CONFECÇÃO DO QUESTIONÁRIO .....</b>	<b>123</b>
<b>3 ESTUDOS PRÉ-PILOTO E ESTUDO PILOTO.....</b>	<b>123</b>
<b>4 MANUAL DE INSTRUÇÕES .....</b>	<b>124</b>
<b>5 SELEÇÃO E TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES.....</b>	<b>124</b>
<b>6 TAMANHO DA AMOSTRA.....</b>	<b>125</b>
<b>7 LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO .....</b>	<b>125</b>
<b>8 ACOMPANHAMENTO DO TRABALHO DE CAMPO .....</b>	<b>126</b>
<b>9 DIGITAÇÃO E VERIFICAÇÃO DE INCONSISTÊNCIAS DO BANCO DE DADOS .....</b>	<b>127</b>
<b>10 ANÁLISES DE DADOS .....</b>	<b>127</b>
<b>11 ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA .....</b>	<b>135</b>
<b>12 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....</b>	<b>135</b>
<b>APÊNDICE A – PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>138</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O presente relatório apresenta as atividades desenvolvidas durante o trabalho de campo realizado para a coleta dos dados do projeto de doutorado intitulado “Fatores associados à não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde”. O projeto foi desenvolvido no Hospital Santa Cruz, em Santa Cruz do Sul – RS, no período de 01/08/2014 a 31/12/2015.

Além disso, o citado relatório de campo também apresenta o protocolo e alguns resultados da revisão sistemática e meta-análise realizada e apresentada no Artigo 1 desta tese.

## 2 CONFECÇÃO DO QUESTIONÁRIO

A elaboração do instrumento utilizado para coleta de dados teve início no mês de janeiro de 2014, sendo finalizada em julho do mesmo ano. Inicialmente, realizou-se uma revisão dos instrumentos disponíveis na literatura e elaboraram-se questões que foram testadas em estudos pré-pilotos. Incorporaram-se modificações necessárias que foram testadas em um estudo piloto com cinco pacientes internados no mês de julho por doença cardiovascular não sensível à atenção primária. Ao final deste processo, o instrumento de coleta de dados incluía 46 questões abertas e fechadas divididas em cinco blocos contendo (Apêndice A):

- Bloco dados da internação;
- Bloco características sociodemográficas, comportamentais e de saúde;
- Bloco sobre utilização de serviços de saúde;
- Bloco sobre as características da farmacoterapia: teste de Morinsky-Green (questões 37 a 40); *Brief Medication Questionnaire* (questões 43a, 43c, 43d, 43f, 43g, 44 e 45); complexidade farmacoterapêutica (questões 43a, 43b, 43h, 43i, 43j).

## 3 ESTUDOS PRÉ-PILOTO E ESTUDO PILOTO

Com o objetivo de avaliar e aperfeiçoar o instrumento de coleta de dados, foram realizados estudos pré-pilotos com 10 pacientes que internaram por outras CCSAP não contempladas neste estudo maio e junho de 2014. Não realizamos os estudos

pré-piloto com indivíduos que internaram por CCSAP devido a possibilidade de re-internações. Assim, foi possível construir o questionário e o manual de instruções para a qualificação do projeto desta pesquisa.

Após a qualificação do projeto de pesquisa, as modificações dos revisores foram incorporadas e testadas em pacientes internados no mês de julho de 2014, por doença cardiovascular não sensível a atenção primária. Desta forma, estabeleceu-se o instrumento de coleta de dados definitivo para o estudo.

#### **4 MANUAL DE INSTRUÇÕES**

Um manual de instruções, usado como material de apoio no treinamento dos supervisores e utilizado pelos mesmos durante o trabalho de campo, foi confeccionado juntamente com os questionários. O manual consiste de explicações específicas para cada questão e respectivas codificações, detalhando também a correta abordagem e preenchimento das questões sobre acesso a medicamentos.

#### **5 SELEÇÃO E TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES**

A equipe de trabalho envolveu, além da doutoranda, como supervisora local, quatro entrevistadores e duas digitadoras. Todos os envolvidos participaram de forma voluntária.

Os entrevistadores foram quatro farmacêuticos residentes do Programa de Residência Multiprofissional do Hospital Santa Cruz, selecionados a partir do seu desempenho acadêmico e interesse em participar da pesquisa. As duas digitadoras foram estudantes universitárias bolsistas do programa de pós-graduação em Saúde Coletiva e com experiência em digitação.

O treinamento dos entrevistadores ocorreu no dia 30 de julho de 2014, na sala de reuniões do Hospital Santa Cruz e teve duração de quatro horas. Inicialmente, apresentaram-se os objetivos do estudo e sua relevância para o planejamento da saúde pública da região e para a comunidade científica, sensibilizando os entrevistadores sobre seu papel na realização deste estudo. Posteriormente, realizou-se a leitura do questionário com o objetivo de familiarizar os entrevistadores com o instrumento de coleta de dados, seguido da leitura detalhada do manual de instruções. Ao final do treinamento realizaram-se simulações a fim de avaliar e corrigir as possíveis falhas na aplicação do questionário.

## 6 TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra estimada para atender aos objetivos do estudo mostrou a necessidade de se entrevistar 660 pacientes. Em 2012, quando o projeto foi elaborado, ocorreram aproximadamente 700 internações de pacientes com CID relacionados a CCASP, em média 58 internações ao mês.

No período de um ano previsto para a coleta dos dados, hospitalizaram pelo SUS 9.024 pessoas, sendo 762 (8,4%) por CCSAP. A previsão inicial contemplaria 660 entrevistas no período de 01 de agosto de 2014 a 31 de julho de 2015. Contudo, verificou-se que diariamente um número expressivo de indivíduos gerava AIH e eram encaminhados para o serviço de terapia intervencionista com posterior alta hospitalar, sendo então, excluídos da amostra. Neste sentido, optou-se por estender o período de coleta dos dados de forma a captar o tamanho de amostra esperado. Ao final de cinco meses optou-se por finalizar a pesquisa considerando o pequeno número de internações adicionadas. A amostra final incluiu 218 pacientes.

## 7 LOGISTICA DO TRABALHO DE CAMPO

A coleta de dados foi realizada no Hospital Santa Cruz, situado no Município de Santa Cruz do Sul, com os pacientes que hospitalizaram por CCSAP no período de agosto de 2014 a dezembro de 2015. A supervisora de campo foi responsável por acompanhar a coleta de dados e auxiliar na identificação e seleção dos pacientes, através de consulta diária do sistema informatizado da instituição.

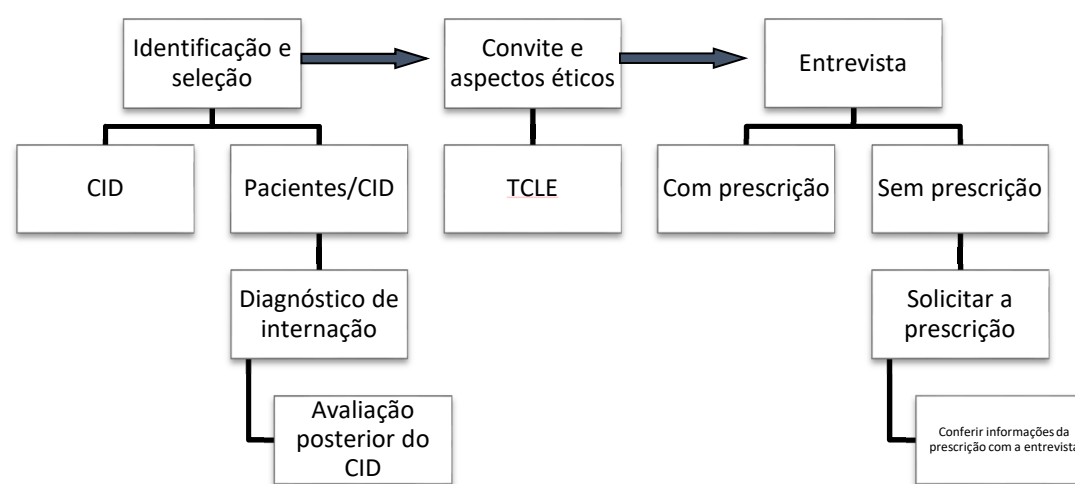
Os pacientes elegíveis para este estudo foram aqueles que internaram pelo Sistema Único de Saúde, convênios e particulares, com 30 anos ou mais de idade, de ambos os sexos com diagnósticos relacionados a doenças cardiovasculares presentes na lista de condições sensíveis a atenção primária CID: Hipertensão arterial (I10 e I11), Angina *Pectoris* (I20 e I24), Insuficiência Cardíaca (I50 e J81) e doenças cerebrovasculares (I63-I67, I69, G45 e G46).

A identificação e seleção dos pacientes foram incluídas no estudo de acordo com os CID's e quando o paciente não tinha o CID cadastrado, os entrevistadores se guiaram pelo diagnóstico de internação. Quando o diagnóstico de internação estava entre as condições do estudo, o entrevistador procedia a entrevista e lançava o CID, após conferir no sistema.

Após a seleção dos pacientes, os auxiliares de pesquisa abordaram o paciente para informá-lo sobre a realização do estudo e convidá-lo a participar. Aos que aceitaram, foi esclarecida a natureza do estudo e seus objetivos e, após, foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e iniciada a coleta dos dados. As respostas foram registradas pelo auxiliar de pesquisa no próprio questionário concomitantemente a realização da entrevista e, posteriormente, codificadas.

Durante a entrevista poderiam surgir situações como o paciente não possuir a prescrição médica dos seus medicamentos. Caso isto ocorresse, solicitou-se ao familiar ou cuidador para trazer no próximo dia e o entrevistador retornava para conferir as respostas referidas pelo paciente com a prescrição.

Figura 3: Fluxograma da logística de coleta de dados



Fonte: Elaborado pelo autor

## 8 ACOMPANHAMENTO DO TRABALHO DE CAMPO

Inicialmente, realizaram-se reuniões semanais e, após o segundo mês, reuniões mensais com a equipe de pesquisa com o objetivo de esclarecer possíveis dúvidas sobre o preenchimento dos questionários e a logística do estudo.

A codificação dos dados foi realizada na coluna situada à direita do questionário e revisada pela supervisora que, posteriormente, os encaminhava para a digitação dos dados.

O controle dos pacientes, que internaram mais de uma vez durante a coleta de dados, era realizado através de planilha *online* do programa *Google Drive*. Desta forma, uma planilha era diariamente atualizada e visualizada com os nomes dos pacientes em ordem alfabética, possibilitando este controle.

## 9 DIGITAÇÃO E VERIFICAÇÃO DE INCONSISTÊNCIAS DO BANCO DE DADOS

A digitação dos dados iniciou em novembro de 2015 e finalizou em 06 de junho de 2016. A entrada dos dados foi realizada no programa Epidata versão 3.1 e, após a dupla digitação de todos os questionários, os bancos gerados foram comparados e os erros corrigidos. Ao final, estes foram transferidos através do *software* Statatransfer 6.0 para o programa Stata versão 12.0.

Para análise de inconsistências, após a correção da dupla digitação, criou-se um programa de verificação de inconsistências baseado no arquivo tipo “docx”. Este foi gerado no programa Stata versão 12.0 e as inconsistências corrigidas com base nos questionários. Também foram criados comandos do tipo “.do” para posterior confirmação da correção das inconsistências verificadas.

## 10 ANÁLISES DE DADOS

A análise dos dados foi realizada no programa Stata versão 12.0. O desfecho do estudo foi a baixa adesão ao tratamento farmacológico, mensurado por meio do instrumento de adesão referida *Brief Medication Questionnaire – BMQ*, versão validada para o português (BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012), e do Teste de Morinsky-Green (TMG)(MORISKY;GREEN;LEVINE, 1986).

O BMQ é um instrumento composto por três domínios com perguntas que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso, classificando adesão de acordo com um escore composto pelo número de respostas positivas em: alta adesão (nenhuma resposta positiva), provável alta adesão (resposta positiva em 1 domínio), provável baixa adesão (resposta positiva em 2 domínios) e baixa adesão (resposta positiva em 3 domínios) (BEN;NEUMANN; MENGUE, 2012). No presente estudo, baixa adesão ao tratamento farmacológico foi considerada em indivíduos com resposta positiva em 2 ou 3 domínios. Avaliou-se ainda a baixa adesão em cada domínio definida pela presença de pelo menos uma resposta positiva.

O teste de Morinsky-Green é composto por quatro perguntas àqueles com pontuação igual ou maior que um e foram considerados com baixa adesão ao tratamento farmacológico.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram sexo (masculino; feminino), idade (30-50; 51-60; 61-70; ≥71 anos), cor da pele observada (branca; não branca), escolaridade em anos completos de estudo (0, 1-4; 5-8; ≥9), situação conjugal (casado/com companheiro; solteiro/sem companheiro), renda familiar mensal em salários mínimos nacional (<1; 1-3; >3-5; >5) e plano de saúde (sim/não). Como variáveis comportamentais, investigou-se o hábito de fumar (não fumante; ex fumante; fumante), o consumo de álcool (não ingere; menos de uma vez/semana; uma ou mais vezes/semana). As características de saúde investigadas foram a autopercepção de saúde (excelente/muito boa/boa; regular/ruim) e o número de morbidades referidas por diagnóstico médico (hipertensão; diabetes; hipercolesterolemia; problema circulatório/vascular; osteoporose; bronquite/asma; reumatismo/atrite/artrose; depressão; problema no coração; câncer; problema nos rins; outras; que foram agrupadas em 0-2; 3-4; ≥5).

As variáveis relacionadas à farmacoterapia investigadas foram polifarmácia (≥5 medicamentos), como obtém os medicamentos (ganha todos; compra todos; compra ou ganha parte), possui os medicamentos organizados em uma caixa por outra pessoa (sim/não), autonomia do sujeito para tomar seus medicamentos, construída a partir das questões: toma os medicamentos sozinho (sim/não), precisa de supervisão para tomar corretamente os medicamentos (sim/não), alguém traz os medicamentos na hora certa (sim/não). É considerado indivíduo com autonomia para tomar seus medicamentos aquele que toma os medicamentos sozinho, não precisa de supervisão e não precisa que alguém traga os medicamentos na hora certa. Avaliou-se como exposição principal a complexidade terapêutica, calculada a partir do Índice de Complexidade Terapêutica (ICT)(CONN;TAYLOR;KELLEY, 1991) com a fórmula a seguir:

$$CM = CF \times (CD + AR) + (AI \times FIA)$$

Onde:

CM = Complexidade por medicamento;

CF= "Complexidade da frequência": frequência de administração do medicamento a cada 24 horas e, conseqüentemente, o número de ações mecânicas requeridas;

CD= "Complexidade da dose": quantidade de comprimidos/cápsulas ou doses dos medicamentos a serem administrados por vez;

AR= "Ações requeridas": refere-se, para cada dose a ser administrada, às dificuldades (quantidade de ações extras) para a administração (por exemplo, dividir o comprimido, medir 10 mL de um xarope, preparar a injeção, aplicar a injeção.);



IA= "Instruções adicionais": quantidade de recomendações diretamente ligadas à administração do medicamento, como tomar em jejum, tomar após refeição, doses alternadas, entre outras;  
FIA= "Frequência das instruções adicionais": número de vezes, por dia, que a instrução adicional deve ser seguida. Uma instrução adicional pode ou não possuir a mesma frequência de administração do medicamento.

Ao final o ICT é constituído da soma das complexidades de cada medicamento. Para a construção da variável complexidade terapêutica, o ICT foi dividido em *tercís* e categorizou-se em baixa, média e alta complexidade terapêutica.

Após a elaboração das variáveis, iniciou-se o processo de análise dos dados. Por meio da análise univariada, obteve-se a descrição da amostra do estudo conforme variáveis sociodemográficas, comportamentais, de saúde e relacionadas a farmacoterapia (Tabela 1). Pode se observar que metade dos entrevistados eram homens (50,5%), a maioria eram brancos (84,9%), casados ou viviam com companheiro (67%), com idade média de 65 anos (desvio padrão – DP=12) e 5,8 anos de estudo (DP=3,0). Cerca de 73% dos entrevistados possuíam renda familiar inferior a 3 salários mínimos e 74,8% não possuíam plano de saúde. Quanto a variáveis comportamentais, 42,7% nunca fumou e 70,6% não ingere bebida alcoólica. Metade dos entrevistados avaliaram sua saúde como regular/ruim e 33,5% referiram 5 ou mais comorbidades.

Quanto as variáveis da farmacoterapia, cerca de metade dos entrevistados (52,5%) usava cinco ou mais medicamentos (polifarmácia), 53,5% ganhava ou comprava parte do tratamento, a maioria tomava seus medicamentos sozinho (84,4%), sem supervisão (66,5%) e sem que alguém precisasse trazer os medicamentos na hora certa (79,8). Assim, 66,1% dos entrevistados possuía autonomia para tomar seus medicamentos. Além disso, 65,6% não tinham seus medicamentos organizados em uma caixa. Quanto a complexidade terapêutica, 31,4% foram categorizados como alta.

Na sequência, calculou-se as prevalências do desfecho (Tabela 2) e foi realizada a análise bivariada entre os dois métodos de medida do desfecho e as exposições investigadas, utilizando-se o Teste Qui-quadrado de Person e de tendência linear, considerando-se associações significativas quando  $p < 0,05$ . Observaram-se associações da baixa adesão com complexidade terapêutica, o que resultou em outras análises não previstas no projeto bem como a exclusão do modelo hierárquico (Tabela 1). Também se optou por selecionar apenas o desfecho baixa adesão medido pelo BMQ para seguir na análise multivariada.

Tabela 4: Distribuição da amostra e prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico conforme TMG e BMQ para cada domínio, segundo variáveis sociodemográficas, comportamentais, de saúde e da farmacoterapia. Santa Cruz do Sul, 2014-2015 (N=218)

Variável	TMG ≥ 1 (n=140)				BMQ ≥ 2 domínios (n=143)			BMQ Regime ≥ 1 (n=161)			BMQ Crenças ≥ 1 (n=61)		BMQ Recordação ≥ 1 (n=162)			
	N	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
<b>*Sócio demográficas</b>																
<b>Sexo</b>				0,038			0,965			0,484			0,947			0,239
Masculino	110	78	70,91		72	65,45		84	76,36		31	28,18		79	71,82	
Feminino	108	62	57,41		71	65,74		78	72,22		30	27,78		85	78,7	
<b>Faixa Etária</b>				0,183			0,185			0,052			0,608			0,959
30-50	28	22	78,57		21	75		24	85,71		8	28,57		21	75,00	
51-60	46	26	56,52		26	56,5		29	63,04		11	23,91		36	78,26	
61-70	75	51	68		54	72		61	81,33		25	33,33		56	74,67	
≥ 71	69	41	59,42		42	60,8		48	69,57		17	24,64		51	73,91	
<b>Cor da pele</b>				0,75			0,349						0,603			0,024
Branca	185	118	63,7		119	64,32		138	74,59		53	28,65		134	72,43	
Não branca	33	22	66,6		24	72,73		24	72,73		8	24,24		30	90,31	
<b>Escolaridade</b>				0,483			0,628			0,190			0,904			0,317
0	48	34	70,8		34	70,8		32	66,67		15	31,25		40	83,33	
1-4	68	42	61,76		46	67,6		55	80,88		17	25,00		51	75,00	
5-8	74	44	59,46		47	63,5		57	77,03		21	28,38		55	74,32	
9 ou mais	28	20	71,73		16	57,14		18	65,29		8	28,57		18	64,29	
<b>Situação conjugal</b>				0,331			0,591			0,248			0,06			0,540
Casado/ com companheiro	146	97	66,4		94	64,3		112	76,71		35	23,97		108	73,97	
Solteiro/ sem companheiro	72	43	59,72		49	68,0		50	69,44		26	36,11		56	77,78	
<b>Situação de moradia</b>				0,695			0,787			0,261			0,144			0,982
Mora só	16	11	68,7		10	62,5		10	62,50		7	43,75		12	75,00	
Não mora só	202	129	63,86		133	65,84		152	75,25		54	26,73		152	75,25	
<b>Renda em SM*</b>				0,283			0,105			0,007			0,300			0,545
<1	19	16	84,2		15	78,95		15	78,95		5	26,32		17	89,47	
1 a 3	137	85	62		91	66,4		108	78,83		38	27,74		102	74,45	
3 a 5	42	28	66		29	69,05		28	66,67		16	38,10		32	76,19	
>5	15	9	60		6	40,00		6	40,0		2	13,33		11	73,33	
<b>Situação Ocupacional</b>				0,630			0,214			0,202			0,281			0,307
Trabalha	54	36	66,6		33	61,11		39	72,22		11	20,37		40	74,07	
Não trabalha	13	10	76,62		9	69,23		12	92,31		2	15,38		9	69,23	
Aposentado	133	82	61,65		86	64,6		95	71,43		43	32,33		99	74,44	
Beneficiário	17	12	70,52		15	88,24		15	88,24		5	29,41		16	94,12	

Renda em Salários Mínimos: 5 missing, Situação Ocupacional: 1 missing

Tabela 4 continuação

Variável	TMG ≥1 (n=140)				BMQ ≥2 domínios (n=143)			BMQ Regime ≥ 1 (n=161)			BMQ Crenças ≥ 1 (n=61)			BMQ Recordação ≥ 1 (n=162)		
	N	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
<b>*Comportamentais</b>																
<b>Hábito de fumar</b>				0,079			0,108			0,262			0,810			0,158
Não fumante	93	52	55,9		54	58,0		64	68,82		25	26,88		65	69,89	
Ex-fumante	75	54	72		55	65,6		40	80,00		13	26,00		37	74,00	
Fumante	50	34	68		34	68,0		58	77,33		23	30,67		62	82,67	
<b>Frequência de consumo de álcool</b>				0,093			0,949			0,497			0,336			0,576
Não ingere	154	92	59,74		100	64,9		111	72,08		45	29,22		117	75,97	
Menos de uma vez/semana	21	15	71,43		14	66,6		17	80,95		3	14,29		30	69,77	
Uma ou mais vezes/semana	43	33	76,7		29	67,4		34	79,07		13	30,23		17	80,95	
<b>Atividade física</b>				0,7			0,556			0,994			0,123			0,583
Ativo	39	24	61,5		24	61,54		29	74,36		7	17,95		28	71,79	
Inativo	179	116	64,8		119	66,4		133	74,30		54	30,17		136	75,98	
<b>Consumo de legumes/verduras</b>				0,009			0,562			0,913			0,770			0,583
≤ 1 vezes/semana	24	20	83,33		17	70,8		17	70,83		8	33,33		20	83,33	
2 a 6 vezes/ semana	124	84	67,74		79	63,71		93	75,00		35	28,23		91	73,39	
Todos os dias	70	36	51,43		47	67,14		52	74,29		18	25,71		53	75,71	
<b>Consumo de frutas</b>				0,004			0,406			0,694			0,749			0,9
≤ 1 vezes/semana	22	20	90,9		17	77,2		18	81,82		6	27,27		19	86,36	
2 a 6 vezes/ semana	131	86	65,65		86	65,6		96	73,28		39	29,77		102	77,86	
Todos os dias	65	34	52,3		40	61,4		48	73,85		16	24,62		43	66,15	
<b>*Saúde</b>																
<b>Autopercepção de saúde</b>				0,933			0,675			0,753			0,177			0,998
Boa/ Muito boa/ Excelente	106	69	65		68	64,15		78	73,58		25	23,58		80	75,47	
Regular/ Ruim	110	71	64,55		74	67,27		83	75,45		35	31,82		83	75,45	
<b>Número de morbididades</b>				0,358			0,010			0,279			0,258			0,004
0-2	53	31	58,49		26	49		36	67,92		11	20,75		31	58,49	
3-4	88	55	62,5		60	68,18		64	72,73		23	26,14		70	79,55	
5 ou mais	71	50	70,42		53	74,65		57	80,28		24	33,80		59	83,10	

Autopercepção de saúde: 2 missing; Número de morbididades 7 missing

<b>Tabela 4 continuação</b>																
<b>Variável</b>			<b>TMG ≥1 (n=140)</b>		<b>BMQ ≥2 domínios (n=143)</b>			<b>BMQ Regime ≥ 1 (n=161)</b>			<b>BMQ Crenças ≥ 1 (n=61)</b>			<b>BMQ Recordação ≥ 1 (n=162)</b>		
	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>*Utilização de serviços</b>																
<b>Plano de saúde</b>				0,007			0,001			0,305			0,026			0,002
Não	163	113	69,33		117	71,78		124	76,07		52	31,90		131	80,37	
Sim	55	27	49,09		26	47,27		38	69,08		9	16,36		33	60,00	
<b>Número de consultas médicas nos últimos 6 meses</b>				0,422			0,521			0,617			0,303			0,600
0	33	21	63,64		19	57,58		27	81,82		5	15,15		22	66,67	
1-3	127	86	67,72		83	65,35		93	73,23		37	29,13		96	75,59	
4-6	47	28	59,57		33	70,21		33	70,21		16	34,04		37	78,72	
7 ou mais	11	5	45,45		8	72,73		9	81,82		3	27,27		9	81,82	
<b>*Medicamentos</b>																
<b>Polifarmácia (5 ou mais med)</b>				0,067			0,000			0,019			0,357			0,000
Sim	114	80	70,18		81	78,64		84	81,55		32	31,07		89	86,41	
Não	103	60	58,25		61	53,51		77	67,54		29	25,44		74	64,91	
<b>Como obtém os medicamentos</b>				0,229			0,276			0,447			0,153			0,005
Ganha todos	47	35	74,47		34	72,34		37	78,72		10	21,28		42	89,36	
Compra todos	54	32	59,26		31	57,41		42	77,78		12	22,22		33	61,33	
Ganha ou compra parte	116	72	62,07		77	66,38		82	70,69		36	33,62		88	75,86	
<b>*Comportamentos</b>																
<b>Toma sozinho</b>				0,06			0,505			0,589			0,301			0,295
Sim	184	123	66,85		119	64,67		138	75,00		49	26,63		136	73,91	
Não	34	17	50		24	70,59		24	70,59		12	35,29		28	82,35	
<b>Supervisão</b>				0,738			0,032			0,805			0,892			0,001
Sim	73	48	65,75		55	75,34		55	75,34		20	27,4		65	89,04	
Não	145	92	63,45		88	60,69		107	73,79		41	28,28		99	68,28	
<b>Organizados em Caixa</b>				0,804			0,003			0,041			0,056			0,065
Sim	75	49	65,33		59	78,67		62	82,67		27	36,00		62	82,67	
Não	143	91	63,64		84	58,74		100	69,93		34	23,78		102	71,33	
<b>Alguém traz</b>				0,658			0,448			0,907			0,907			0,257
Sim	44	27	61,36		31	70,45		33	75		12	27,27		36	81,82	
Não	174	113	64,94		112	64,37		129	74,14		49	28,16		128	73,56	

Tabela 4 continuação

Variável	TMG ≥1 (n=140)				BMQ ≥2 domínios (n=143)			BMQ Regime ≥ 1 (n=161)			BMQ Crenças ≥ 1 (n=61)			BMQ Recordação ≥ 1 (n=162)		
	N	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
<b>*Dificuldades</b>																
<b>Abrir ou fechar a embalagem</b>				0,888			0,259			0,303			0,191			0,430
Muito difícil	5	3	60		5	100		5	100		3	60		5	100	
Um pouco difícil	12	7	58,33		8	66,67		10	83,33		2	16,67		9	75	
Não é difícil	201	130	64,68		130	64,68		147	73,13		56	27,86		150	74,63	
<b>Ler a embalagem</b>				0,000			0,217			0,047			0,646			0,986
Muito difícil	53	42	79,25		39	73,58		45	84,91		16	30,19		40	75,47	
Um pouco difícil	54	41	75,93		37	68,52		42	77,78		17	31,48		41	75,93	
Não é difícil	111	57	51,34		67	60,36		75	67,57		28	25,23		83	74,77	
<b>Lembrar de tomar</b>				0,000			0,000			0,002			0,876			0,000
Muito difícil	12	12	100		11	91,67		11	91,67		3	25		12	100	
Um pouco difícil	47	42	89,36		40	85,11		43	91,49		12	25,53		44	93,62	
Não é difícil	159	86	54,09		92	57,86		108	67,91		46	28,93		108	67,92	
<b>Conseguir o medicamento</b>				0,880			0,828			0,445			0,496			0,716
Muito difícil	21	13	61,90		15	71,43		18	85,71		8	38,10		15	71,43	
Um pouco difícil	49	33	67,35		32	65,31		36	73,47		12	24,49		39	79,59	
Não é difícil	147	94	63,95		95	64,63		107	72,79		40	27,21		110	74,83	
<b>Tomar tantos comprimidos</b>				0,445			0,02			0,185			0,314			0,083
Muito difícil	14	11	78,57		13	92,86		13	92,86		6	42,6		11	78,57	
Um pouco difícil	37	22	59,46		28	75,68		29	78,38		12	32,43		33	89,19	
Não é difícil	167	107	64,07		102	61,08		120	71,86		43	25,75		120	71,86	
<b>Ler a prescrição</b>				0,013			0,644			0,250			0,365			0,632
Muito difícil	96	68	70,83		66	68,75		76	79,17		28	29,17		74	77,08	
Um pouco difícil	54	38	70,37		35	64,81		40	74,07		18	33,33		38	70,37	
Não é difícil	68	34	50,0		42	61,76		46	67,65		15	22,06		52	76,47	
<b>Complexidade do Regime Terapêutico</b>				0,4			0,005			0,478			0,873			0,000
Baixa	77	54	70,13		46	59,74		56	72,73		20	25,97		46	59,74	
Média	72	43	59,72		41	56,94		51	70,83		21	29,17		52	72,22	
Alta	68	43	63,24		55	80,88		54	79,41		20	29,41		65	95,59	

TGM: Teste Morisky-Green BMQ: *Brief Medication Questionnaire*

Tabela 5. Classificação da adesão ao tratamento farmacológico conforme instrumentos de mensuração.

	n	%
<b>Teste de Morisky-Green</b>		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	78	35,78
Moderada adesão (1 resposta positiva)	64	29,36
Moderada adesão (2 resposta positiva)	50	22,94
Baixa adesão (3 respostas positivas)	21	9,63
Baixa adesão (4 respostas positivas)	5	2,29
<b>Brief Medication Questionnaire</b>		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	16	7,34
Provável aderência (resposta positiva em 1 domínio)	59	27,06
Provável baixa adesão (resposta positiva em 2 domínios)	101	46,33
Baixa adesão (resposta positiva em 3 domínios)	42	19,27
<b>Brief Medication Questionnaire domínio Regime</b>		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	56	25,69
Potencial não adesão ( $\geq 1$ resposta positiva)	162	74,31
<b>Brief Medication Questionnaire domínio Crença</b>		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	157	72,02
Indica barreira para crença	61	27,98
<b>Brief Medication Questionnaire domínio Recordação</b>		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	54	24,77
Indica barreira para Recordação	164	75,23

## **11 ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA**

Inicialmente o projeto de pesquisa previa a elaboração de quatro artigos científicos, dois deles apresentados nesta tese. Os dois artigos ainda não elaborados são: 1) o perfil dos pacientes que internaram por CCSAP e 2) impacto financeiro da não adesão ao tratamento farmacológico. Estes dois artigos serão elaborados após a defesa da tese.

Destaca-se que a principal alteração no projeto foi o tamanho da amostra. Na elaboração do projeto de pesquisa não se atentou para os caminhos que os pacientes poderiam seguir dentro do hospital. São hospitalizados, em média, 60 indivíduos por CCSAP/mês, incluindo reinternações, com média de permanência de cinco dias. A porta de entrada das hospitalizações é o pronto atendimento, onde é gerada a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), a partir da qual podem resultar três possíveis encaminhamentos do paciente: 1) para unidade de internação, 2) para o serviço de terapia intervencionista seguindo para unidade de internação, e 3) para o serviço de terapia intervencionista e alta hospitalar em até 48 horas.

Como relatado anteriormente, verificou-se que diariamente um número expressivo de indivíduos gerava AIH e eram encaminhados para o serviço de terapia intervencionista com posterior alta hospitalar, sendo então, excluídos da amostra. Assim a amostra final foi de 218 indivíduos.

## **12 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

O protocolo de revisão sistemática está descrito do Apêndice A. O protocolo foi realizado e aprovado na disciplina de Revisão Sistemática de agosto a dezembro de 2014 e não previa a realização da meta-análise. Inicialmente, a inclusão dos estudos seria até dezembro de 2014, com submissão do artigo prevista para outubro 2015. Porém, com a gravidez da doutoranda neste período não foi possível terminar o artigo no prazo previsto. Na volta da licença maternidade, em fevereiro de 2016, atualizou-se a inclusão dos artigos até dezembro de 2015 e decidiu-se realizar uma meta-análise das características da farmacoterapia.

Na pesquisa nas bases de dados encontrou-se 3399 artigos. Destes artigos, 273 duplicados foram removidos, deixando 3126 registros a serem rastreados. Ao analisar esses resumos, os revisores excluíram 2727 artigos por não atenderem aos

critérios de inclusão. Os 399 artigos que permaneceram tiveram seus textos completos selecionados para elegibilidade. Destes, 368 foram excluídos por atenderem aos seguintes critérios: não foram estudos observacionais (35 artigos), não mediram adesão por autorrelato (120 artigos), não mediram associação entre características de farmacoterapia e adesão à medicação (165 artigos), não incluiu uma população de CDV (45 artigos), estudos que apresentaram apenas resultados estratificados para sexo, raça e comorbidade (3 artigos). Trinta e uma publicações atenderam a todos os critérios de inclusão e foram submetidas à extração de dados.

Após a extração dos dados, 17 características da farmacoterapia foram encontradas na literatura avaliada: custo do medicamento, seguro ou programa que auxilia no custo da medicação, disponibilidade, número de medicamentos para hipertensão, número total de medicamentos, número de comprimidos por dia, duração do tratamento em anos, frequência das doses, uso de antiplaquetário, uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), uso de antagonista de receptores de angiotensina 2 (ARA2), uso de IECA ou ARA2, uso de bloqueadores beta, uso de bloqueadores de canais de cálcio, uso de diuréticos, uso de estatinas e uso de vasodilatadores.

As meta-análises foram realizadas para todas as características da farmacoterapia que pelo menos dois estudos avaliaram, totalizando catorze meta-análises conforme a tabela 5. Para cada meta-análise, a heterogeneidade foi investigada por subgrupo e análise de sensibilidade. Após estas análises, apenas duas características da farmacoterapia apresentaram resultados significativos: seguro ou programa que auxilia no custo da medicação e frequência de dosagem de duas ou mais dosagens.



Tabela 5. Resultado das meta-análises realizadas a partir da revisão sistemática.

<b>Característica da Farmacoterapia</b>	<b>Nº de indivíduos</b>	<b>Nº de estudos incluídos</b>	<b>PooledOR(IC95%)</b>	<b>I<sup>2</sup></b>	<b>P*</b>
Custo do medicamento Seguro ou programa que auxilia no custo da medicação	10491	7	1.15 ( 0.965 -1.364)	27.2%	0.221
Nº medicamentos para HAS	12746	10	0.63 (0.534- 0.745)	0,00%	0.938
Nº total de medicamentos	8213	7	0.98 (0.880-1.088)	0.00%	0.927
Nº de comprimidos por dia	9399	14	0.94(0.82-1.08)	36,90%	0.088
Tempo de tratamento	2914	6	1.15 (0.932- 1.428)	50,40%	0.073
Frequência entre as doses	5070	4	0.88(0.75-1.04)	96,80%	0.0000
Uso de antiplaquetário	3984	4	1.38 (1.135-1.690)	0,00%	0.444
Uso IECA	11452	7	0.95(0.800- 1.133)	43,50%	0.101
Uso ARA2	13403	9	1.02 (0.891-1.167 )	31,40%	0.167
Uso beta bloqueador	12388	8	1.01(0.881-1.161)	23,70%	0.240
Uso bloqueador de canal de cálcio	12894	8	0.98 (0.812 - 1.178)	55,70%	0.027
Uso diurético	2506	4	1.13 (0.803-1.581)	49,10%	0.117
Uso estatina	3012	4	1.00 (0.781-1.296)	0,00%	0.894
	11452	6	0.94 (0.747- 1.196)	74,90%	0.001

\*Valor de p para heterogeneidade de proporções

**APÊNDICE A – PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA****PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Características da farmacoterapia relacionados à não adesão ao tratamento farmacológico de indivíduos com doenças cardiovasculares: revisão sistemática de estudos observacionais.**

**Sumário**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>139</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>140</b>
2.1 Geral.....	140
3.1 Específicos .....	140
<b>4 QUESTÃO DE PESQUISA.....</b>	<b>141</b>
<b>5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS.....</b>	<b>141</b>
<b>6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....</b>	<b>141</b>
<b>7 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>141</b>
<b>8 PROCEDIMENTOS DE SELEÇÃO .....</b>	<b>142</b>
<b>9 EXTRAÇÃO E ANÁLISES DOS DADOS .....</b>	<b>142</b>
<b>10 QUALIDADE DOS ESTUDOS.....</b>	<b>142</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>143</b>
<b>ANEXO 1 – Critérios para avaliação da qualidade dos estudos - STROBE .....</b>	<b>145</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um importante problema de saúde pública e são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (1). Sugere-se que 80% dos casos de morte por DCV estejam associados a fatores de risco já conhecidos, sendo eles preveníveis e/ou com tratamento disponível na atenção primária. Entre os fatores de risco vem sendo enfatizado o controle do diabetes *mellitus*, da obesidade, da inatividade física, do uso do tabaco, da hiperlipidemia e da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre estes, a HAS é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCV (2). Conforme estudo realizado por Cipullo e colaboradores (3), a prevalência geral de HAS foi de 25,23%, aumentando com a idade, sendo que apenas 34% dos pacientes hipertensos estavam com a pressão arterial controlada.

A questão da adesão à terapêutica tem sido discutida e estudada por profissionais de saúde por se tratar de um ponto fundamental para a resolubilidade de um tratamento (4). Uma meta-análise de dados sobre 376.162 pacientes de 20 estudos avaliando a adesão por meio de frequência de retirada dos medicamentos prescritos para sete classes obteve uma média de adesão em todos os estudos de 57% (IC 95% 50-64) após um período médio de 24 meses. A adesão foi menor para as tiazidas (42%) do que para os bloqueadores dos receptores da angiotensina (61%) na prevenção primária de DCV (5)

Em estudo realizado na Holanda (6), os pesquisadores encontraram que, ao longo de um período de dois anos após o início do tratamento, aqueles pacientes que não tiveram adesão à medicação tiveram um aumento de 15% no risco (IC95% 1,00-1,33) de hospitalização por infarto do miocárdio. Em uma revisão sistemática realizada por Bitton e colaboradores, publicada em 2013, os autores relataram que a maioria dos estudos publicados sobre adesão são retrospectivos e utilizam a base de dados das seguradoras de saúde e registros de farmácias da América do Norte, Europa e Israel. Na revisão sistemática realizada por Gehi (7), a média de adesão à medicação para o tratamento de DCV foi de 57,5% (IC95% 52% - 62,7%).

Estima-se que cerca de dois terços dos pacientes hipertensos não têm seus níveis pressóricos adequados devido, em grande parte, ao seguimento incorreto do tratamento medicamentoso. Estudos internacionais e nacionais mostram grande

variação nas taxas de adesão e de abandono observadas. Essa variação deve-se a vários fatores, entre eles o método de medida utilizado, o ponto de corte adotado para a definição de adesão e a seleção da amostra estudada (8).

Entre as características da farmacoterapia encontra-se o número de medicamentos administrados. Na meta-análise realizada por Choudhry e colaboradores (9) observou-se associação entre que a média de medicamentos utilizados foi de 11,4 medicamentos e para cada medicamento adicional ocorreu uma redução 1,6% na adesão à medicação.

Conforme a WHO (10), os relatos de efeitos adversos aos medicamentos, outro fator relacionado a farmacoterapia, estão associados à não adesão ao tratamento medicamentoso. Aproximadamente 20% dos homens que utilizam beta-bloqueadores não aderem à medicação, o que pode ser explicado devido aos efeitos adversos de impotência e redução da libido causada por essa classe (11).

Outra característica relacionada a farmacoterapia é o acesso aos medicamentos. Conforme estudo realizado no Brasil (12), a não adesão ao tratamento farmacológico foi maior entre aqueles precisaram comprar seus medicamentos (OR=4,9 IC95%: 1,6-15,3), demonstrando que a falta de acesso gratuito pode determinar à não adesão à medicação.

Assim, este protocolo de revisão sistemática se justifica pela importância de avaliar os estudos publicados quanto as características da farmacoterapia e a sua associação à não adesão ao tratamento farmacológico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Identificar os fatores da farmacoterapia relacionados à não adesão ao tratamento farmacológico de medicamentos para doenças cardiovasculares em estudos observacionais.

### **3.1 Específicos**

- Identificar os fatores da farmacoterapia que os estudos avaliaram.
- Identificar a prevalência de não adesão que estudos encontraram.
- Identificar a associação entre fatores da farmacoterapia e à não adesão ao tratamento farmacológico de indivíduos com doenças cardiovasculares.

#### **4 QUESTÃO DE PESQUISA**

Quais fatores da farmacoterapia estão relacionados à não adesão ao tratamento farmacológico de medicamentos para doenças cardiovasculares?

#### **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS**

Os critérios de inclusão dos artigos no estudo serão:

- (1) Estudos que os autores relataram dados de um estudo original, revisado por pares (isto é, não relatos de casos, comentários, cartas, resumos de reuniões ou artigos de revisão);
- (2) Estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversal) com população adulta (idade 18 anos) com doenças cardiovasculares;
- (3) Estudos que os autores que avaliam a adesão à medicação por meio do autorrelato, como principal medida, de um ou mais medicamentos;
- (4) Estudos que os autores avaliaram associação entre aderência ou não adesão à medicação e características da farmacoterapia, apresentando a medida de prevalência ou incidência ou odds ratio não ajustado ou ajustado e sua IC 95%.

#### **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS**

Serão excluídos:

- (1) Estudos que usaram o autorrelato como análise secundária para aumentar a consistência.
- (2) Estudos que a medida de ocorrência e/ou associação somente estratificada por sexo, raça, comorbidade.
- (3) Estudos que excluíram indivíduos que utilizavam um ou mais medicamentos obtidos por meio de compra.
- (4) Estudos que não apresentaram os valores e mesmo após o contato com autores os dados não foram obtidos.

#### **7 ESTRATÉGIA DE BUSCA**

Serão sistematicamente identificados os artigos publicados até 31 de dezembro de 2015, envolvendo adultos e sem nenhuma restrição de idioma. Serão usadas as bases de dados eletrônicas: Pubmed, Ebscohost e Lilacs

A estratégia de busca incluirá “medical subjectheading” (MESH) e palavras chaves relacionadas a adesão a medicação (“Medication Adherence”, “Medication Nonadherence”, “Medication Noncompliance”, “Medication Non-Adherence”, “Medication Persistence”, “Medication Compliance”) e doenças cardiovasculares (“Cardiovascular Disease”, “Hypertension”, “hyperlipidemia”, “atherosclerosis”, “coronary heart disease” “stroke”, “cerebrovascular disease”)

## **8 PROCEDIMENTOS DE SELEÇÃO**

Usando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, dois revisores independentes irão avaliar os resultados das bases de dados e identificar os artigos relevantes. Discordâncias serão resolvidas por consenso por um terceiro revisor.

## **9 EXTRAÇÃO E ANÁLISES DOS DADOS**

Os dados que serão extraídos e analisados serão os seguintes:

- Delineamento do estudo (coorte, caso-controle, transversal);
- País onde o estudo foi desenvolvido;
- Doenças cardiovasculares avaliadas;
- Método de mensuração da adesão ao tratamento farmacológico;
- Prevalência de não adesão ao tratamento farmacológico.
- Características da farmacoterapia que os estudos avaliaram (número de medicamentos, complexidade da farmacoterapia)
- Tipos de análises estatísticas e resultados encontrados

## **10 QUALIDADE DOS ESTUDOS**

Para avaliação da qualidade dos estudos foram utilizado os critérios do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (Anexo 1) (13). Cada um dos 22 critérios recebeu uma pontuação de 0 (não atende

este critério) ou 1 (atende este critério). Depois da avaliação de todos os critérios, cada artigo receberá uma nota de 0 a 22 de cada revisor. Para a nota final, será realizada uma média das três notas, sendo que a variação das notas entre os revisores não foi superior a 1. A pontuação será transformada em percentual para melhor avaliar a qualidade dos artigos.

## REFERÊNCIAS

1. Mansur AdP, Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(2):755-61.
2. Mackay J, Mensah GA. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LAdS, Godoy MRPd, Cação JC, Loureiro AAC, et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:519-26.
4. Leite SN, Vasconcellos MdPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2003;8(3):775-82.
5. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-7 e1.
6. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):121-7.
7. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1798-803.
8. Kronish IM, Ye S. Adherence to Cardiovascular Medications: Lessons Learned and Future Directions. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013;55(6):590-600.
9. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The Implications of Therapeutic Complexity on Adherence to Cardiovascular Medications. *Arch Intern Med*. 2011.
10. Sabatê E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
11. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1662-6.
12. Santa-Helena ETd, Nemes MIB, Eluf Neto J. Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26:2389-98.

13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.



## ANEXO 1 – Critérios para avaliação da qualidade dos estudos - STROBE

**Tabela.** Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto ( <i>setting</i> )	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento ( <i>follow-up</i> ) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 <sup>a</sup>	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 <sup>a</sup>	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 <sup>a</sup>	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Continua

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 <sup>a</sup>	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

<sup>a</sup> Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do *checklist*, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.<sup>24,25</sup> A *checklist* do STROBE é mais adequadamente utilizada um conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de *checklist* para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.

---

## **ARTIGO – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

---

\*Artigo submetido para publicação no periódico *Drug & Aging*. As normas para publicação da revista estão em anexo (ANEXO B)



**Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies<sup>1</sup>**

**Short running title:** characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease

Ana Paula Helfer Schneider, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department Biology and Pharmacy, University of Santa Cruz do Sul (UNISC). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: [aninhahelfer@yahoo.com.br](mailto:aninhahelfer@yahoo.com.br)

Mari Ângela Gaedke, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department Biology and Pharmacy, University of Santa Cruz do Sul (UNISC). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: [marig@unisc.br](mailto:marig@unisc.br)

Nêmora Tregnago Barcellos, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: [nemoratb@gmail.com](mailto:nemoratb@gmail.com)

Vera Maria Vieira Paniz, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: [vpvieira@terra.com.br](mailto:vpvieira@terra.com.br)

**Correspondence:** Ana Paula Helfer Schneider, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department Biology and Pharmacy, University of Santa Cruz do Sul (UNISC). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: [aninhahelfer@yahoo.com.br](mailto:aninhahelfer@yahoo.com.br)

---

<sup>1</sup> Artigo editado conforme as normas para publicação da revista *Drugs & Aging* (ANEXO C)

## Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies

### Abstract

**Background:** Cardiovascular medications remain one of the most effective medical interventions worldwide for both primary and secondary prevention of cardiovascular disease (CVD). Unfortunately, non-adherence to medications is common and contributes significantly to diseases worsening and deaths at the population level.

**Objective:** This systematic review with meta-analysis aims to summarize the evidence regarding the relationship between characteristics of pharmacotherapy and non-adherence to medication in the CVD population.

**Methods:** A search was performed in PubMed, LILACS, *Academic Search* and CINAHL databases for observational studies that enrolled adults with CVD; published in any language; from January 1960 to December 2015; main exposure characteristics of pharmacotherapy; and main outcome adherence or non-adherence to medication through self-report. The quality of individual studies was assessed using Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Two reviewers independently assessed all screenings, quality assessment and data extraction. The meta-analysis tested the association between characteristics of pharmacotherapy and medication non-adherence outcome. The ORs were pooled using the random effects model and the I-squared statistic was used to assess heterogeneity. Egger's test was used to evaluate publication bias.

**Results:** Thirty-one publications met all the inclusion criteria and underwent data extraction, corresponding to 24 cross-sectional studies and seven cohort studies. Based on 31 studies we performed meta-analyses for all the characteristics of pharmacotherapy that at least two studies evaluated, with a total of fourteen meta-analyses. The pooled results showed that studies which evaluate whether participants have *insurance or another program that assists with medication costs*, but not full coverage, (OR=0.63 CI95% 0.534-0.745 p<0.001; I<sup>2</sup> = 0%, p=0.938) and a *dosing frequency* of twice or more daily (OR=1.38 IC95%=1.13-1.69 p<0.001) were associated with non-adherence.

**Conclusion:** Several characteristics of pharmacotherapy were examined and two associated modifiable factors resulted; (i) a 24% decrease in the risk of non-adherence among CVD patients who have insurance or another program that assists with medication and (ii) a 38% increase in the risk of non-adherence among CVD patients who take their medication in two or more daily doses.

### 1 Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. An estimated 17.5 million people died from CVD in 2012, representing 31% of all global deaths. Morbidity and mortality from CVD is largely preventable [1]. Most cardiovascular diseases can be prevented by addressing behavioral risk factors such as tobacco use, unhealthy diet and obesity, physical inactivity and harmful use of alcohol using population-wide strategies [2]. People with CVD or who are at high risk of CVD require early detection and management using appropriate counseling and medicines [2].

Cardiovascular medications remain one of the most effective medical interventions worldwide for both primary and secondary prevention of CVD [3]. Adherence, the extent to which patients take medication as prescribed by their health care providers [4], is necessary to receive the full benefits of medication. Unfortunately, non-adherence to medication is common among patients with cardiovascular diseases and may contribute significantly to disease-worsening and death at the population level [5]. A recent meta-analysis found that non-adherence to antihypertensive medications was observed in 45% of the subjects studied and a high proportion of participants with uncontrolled BP (83.7%) was not adherent to medication [6]. Another meta-analysis of epidemiological studies estimated that 9% of all cardiovascular events in Europe could be attributed to poor adherence to vascular medications alone [3].

The World Health Organization has categorized potential reasons for medication non-adherence into five dimensions that include patient related factors, health provider related factors and health system-related factors [7]. Investigators have also categorized reasons for poor medication adherence as *predictors* and *barriers*. *Predictors* include factors that can be used to identify the patients most in need of adherence intervention, but that cannot necessarily be directly modified. Conversely, *barriers* are restricted to potentially modifiable factors such as characteristics of pharmacotherapy (e.g., affordability, medication regimen and class group) [8]. Solving problems related to each of these factors is necessary to improve adherence. Thus a better understanding of pharmacotherapy characteristics associated with non-adherence may contribute to the development of optimized clinical and public health strategies. This systematic review and meta-analysis aims to evaluate the characteristics of pharmacotherapy associated with non-adherence to medication in the CVD population.

### 2 Methods

This systematic review with meta-analysis was conducted using a predefined protocol and according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [9] and Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)[10] guidelines. The protocol can be obtained by contacting the authors.

## 2.1 Literature search strategy

A search was performed on 10 May 2016 in PubMed, LILACS, *Academic Search* and CINAHL from 1 January 1960 to 31 December 2015. No restrictions in the search strategy were inserted.

The search strategy involved two steps. Search filters were constructed for two comprehensive search themes “Medication Adherence” and “Cardiovascular Disease” using a combination of medical subject heading (MeSH) terms and text words. Search terms within each theme were combined using the Boolean operator “OR.” Search themes were then combined with the Boolean operator “AND.” The exact terms used for Pubmed were: *"Medication Adherence"[Mesh] OR Medication Adherence OR Medication Non-adherence OR Medication Noncompliance OR Medication Non-Adherence OR Medication Persistence OR Medication Compliance AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR Hypertension OR cerebrovascular disease OR stroke OR coronary heart disease OR atherosclerosis.*

## 2.2 Study inclusion criteria

Articles were considered for inclusion in the systematic review if they met the following criteria: 1) the authors reported data from an original, peer-reviewed study (i.e., not case reports, comments, letters, meeting abstracts, or review articles); 2) the study was observational (cohort, case-control, cross-sectional) with adult population (age  $\geq 18$  years) and with cardiovascular disease [CVD]; 3) authors evaluated medication adherence through self-report (as the main outcome measure) of one or more medication; 4) authors studied (or measured) the association between characteristics of pharmacotherapy and adherence or non-adherence to medication (prevalence, incidence, unadjusted or adjusted odds ratio [OR], relative risk [RR] or hazard ratio [HR] with 95% confidence interval or data to calculate it). Studies were excluded if they presented only stratified results for sex, race, and comorbidity and did not report how adherence self-report was measured. We also did not include studies using adherence scale as a continuous variable because the risk estimates were not comparable with studies using categorized adherence measures. One article was included that presented the results of three cohorts for beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker (ACEI/ARB), and lipid-lowering medications [11].

Medication adherence was defined as “the extent to which patients take medication as instructed by their health care practitioners”[4]. The exposure of interest was a characteristic of pharmacotherapy composed: cost of medicine, insurance or program that assists with medication cost, availability, number of medications for hypertension, number total of medications, number of tablets per day, duration of treatment in years, frequency of dosing, use of antiplatelet, use of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), use of angiotensin receptor antagonist 2 (ARB), use of ACEI or ARB, use of beta-blockers, use of calcium channel blockers, use of diuretic, use of statins and use of vasodilators. Individual characteristics such as the subject's perception about treatment, beliefs, and reports of adverse effects were not evaluated. Characteristics of pharmacotherapy were evaluated according to affordability, medication regimen and class of medication.

## 2.3 Study selection

Two authors (A.P.H.S and M.A.G.) independently assessed articles eligibility, and discrepancies were resolved by consensus or determined by a third author (V.M.V.P.). We evaluated eligible articles by first screening titles or abstracts followed by a full-text review. The remaining articles were read and those meeting any of the other exclusion criteria were excluded.

## 2.4 Data extraction and quality assessment

The relevant data from the included articles were extracted using a pre-designed electronic spreadsheet that was developed and tested for this review. One author (A.P.H.S) extracted data and a second author (M.A.G.) checked it for accuracy. Extracted data included study characteristics (publication date, design, aim, country, and population sources); participant profile (total number, CVD diagnosis); characteristics of the exposure (characteristics of pharmacotherapy); outcomes (definition of medication adherence, methods used to assess adherence, overall level of adherence); and statistical estimates (type of statistical analysis and measurement of association). Corresponding authors were contacted for missing, incomplete or unclear data. The methodological quality of the included studies was evaluated using STROBE criteria (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [12], where each of the 22 criteria received a score of 0 to 1. After evaluating all criteria, each article received a score of 0 to 22 from each reviewer. The score was transformed into percentage to better evaluate the relative quality of the articles[13]. Any disagreement was resolved first by discussion and then by a consensus with a third author (V.M.V.P.) to make a final decision.

## 2.5 Statistical Analysis

The meta-analysis tested the association between characteristics of pharmacotherapy (previously defined) and medication non-adherence, the last one defined as outcome. The crude data were extracted and pooled ORs were

calculated for the non-adherence outcome. If the study did not report the crude data, transformation OR was performed and the corresponding author contacted for unpublished data, if possible.

The ORs were pooled using the random effects model and the I-squared statistic was used to assess heterogeneity. Forest plots were obtained for each characteristic of pharmacotherapy with at least two studies. Heterogeneity was evaluated by the  $I^2$  statistic, and values of 25, 50, and 75% were considered to represent low, medium, and high heterogeneity, respectively [14]. To investigate heterogeneity, we performed subgroup analysis and sensitivity analysis excluding studies identified as sources of heterogeneity.

The subgroup analysis was conducted as a means to take study characteristics into account; these characteristics included design, adherence measure, CDV and type of exposure. Sensitivity analysis was performed by excluding one study at a time to evaluate whether any specific study significantly influenced the overall pooled results. Egger's test and funnel plot symmetry was used to evaluate publication bias. An asymmetric funnel plot with an Egger's test p-value < 0.05 is interpreted as indicative of publication bias. All statistical analyses were performed using Stata version 12.0.

### 3 Results

#### 3.1 Systematic Literature Review

The electronic search returned 3399 articles. Of these articles, 273 duplicates were removed, leaving 3126 records to be screened. Upon screening these abstracts, the reviewers excluded 2727 articles because they did not meet inclusion criteria. The 399 articles that remained had their full texts screened for eligibility. Of these, 368 were excluded because they met the following criteria: were not observational studies (35 articles), did not measure adherence by self-report (120 articles), did not measure association between characteristics of pharmacotherapy and adherence medication (165 articles), did not include a CDV population (45 articles), studies that presented only stratified results for sex, race, and comorbidity (3 articles). Thirty-one publications met all the inclusion criteria and underwent data extraction. The study selection process is illustrated in Figure 1.

#### 3.2 Study Characteristics

The median sample size for all surveyed studies was 885 participants (range 109 - 7425 [41, 33], with a total of 27441 participants included in this review. Eleven studies were based in North America [11, 20, 22, 26, 28, 31, 33, 35, 37, 40], 7 in Asia [15, 17, 21, 25, 30, 42, 44], five in South America [18, 29, 38, 39, 41], four in Europe [19, 24, 27, 32, 43], two in Africa [16, 23] and three were conducted in multiple countries [19, 34, 36]. The most common condition studied was Hypertension (n=27). There were 24 cross-sectional studies and seven longitudinal studies included in review. Seven articles obtained a quality score below 50% in STROBE criteria [17, 19, 23, 26, 37, 41, 42]. The most frequent quality deficiency was the description of methodology, which lacked information such as study size, statistical method details and clear definition of outcome variables and exposures. Study characteristics are presented in Table 1.

#### 3.3 Measured outcome

The studies reported the outcomes in four ways: overall non-adherence to medication (n=10) [11, 15, 18, 20, 21, 28, 31, 35, 39, 41], non-adherence to individual classes of medications (n=11) [17, 22, 24, 26, 27, 29, 32-34, 38, 42], overall adherence to medication (n=8) [16, 19, 25, 30, 36, 37, 43, 44] and adherence to individual classes of medications (n=2) [23, 40]. Prevalence of overall non-adherence to medication ranged from 8.2 to 74.9%; whereas non-adherence to individual classes of medication ranged from 4.0 to 75.8%; overall adherence to medication ranged from 21.2 to 78%; and adherence to individual classes of medication ranged from 15.0 to 77.4%.

Twelve articles used the MMAS-4 [16, 17, 22, 29, 32, 34, 36-38, 40-42] as an instrument to measure adherence to medicines, eight articles used the MMAS-8 [15, 25, 27, 28, 30, 33, 35, 44], eight articles the instrument was elaborated by the author [11, 18-20, 24, 26, 31, 43] and three used other instruments in their evaluations [21, 23, 39]. Although most of the studies (n=23) use validated instruments, cut-off scores and mechanisms to score the answers "yes" and "no" varied between studies. Among the studies that used the MMAS-4: seven [22, 32, 34, 36-38, 42] were categorized as non-adherence if score  $\geq 1$  (1 point for each "yes"); two studies [16, 17] were categorized as non-adherence if score < 3 (1 point for each "no"); and two studies [29, 41] were considered non-adherence if score  $\leq 3$  (1 point for each "no"). Among studies that used the MMAS-8, six [15, 27, 28, 33, 35, 44] considered low adherence score < 6 (1 point for each "no"); and two studies [25, 30] considered low adherence score  $\leq 6$  (1 point for each "no"). In studies that the adherence measure was formulated by the author, most classified adherence (n= 4) who reported never missing medicinal doses [11, 19, 31, 43].

#### 3.4 Characteristics of pharmacotherapy evaluated

Table 2 describes the characteristics of pharmacotherapy extracted from the studies and grouped according to: affordability (3) medication regimen (5) and class of medication (9).



Almost half of the surveyed studies [11, 15-18, 21-23, 26, 28, 33, 39, 40, 42] evaluated at least one characteristic; the most evaluated was insurance or program that assists with medications cost (n=9). Most studies (65%) evaluated at least one characteristic of medication regimen, the most evaluated was number total of medication (n=13). Eight studies [11, 20, 22, 29, 33, 35, 38, 44] evaluated at least one medication class. Beta-blocker was the most frequent medication class evaluated (n=6).

The characteristics of pharmacotherapy associated with non-adherence are summarized in Table 3a and with adherence in Table 3b. In group affordability, cost of medication and insurance or program that assists with medication cost were associated with overall non-adherence to medicines [26, 11, 39]; non-adherence to individual classes of medications [17, 42]; and overall adherence [23]. Lack of availability was associated with overall non-adherence.

In group medication regimen, the number of medication was associated with all outcomes (overall non-adherence [21, 39], non-adherence to individual classes of medications [34], overall adherence [21] and adherence to individual classes of medications [19]). Number of medications for hypertension was associated with overall non-adherence [41], non-adherence to individual classes of medications [17], and overall adherence [40]. Number of tablets per day was associated with overall non-adherence [15] and non-adherence to individual classes of medications [22]. Duration of treatment in years was associated with overall non-adherence [39] and adherence to individual classes of medications [30, 44]. Frequency of dosing was associated with overall non-adherence [15, 21] and individual class [34].

Among classes of medication surveyed, beta-blockers [20] and statins [20] were associated with overall non-adherence. Use of ACEI [22, 38] and use of ARA2 [38] were associated with non-adherence to individual classes of medications and use antiplatelet [44] was associated with adherence to individual classes of medications.

### 3.5 Meta-analysis

We performed meta-analyses for all the characteristics of pharmacotherapy that at least two studies evaluated, with a total of fourteen meta-analyses (Figure 1). For each meta-analysis, heterogeneity was investigated by subgroup and sensibility analysis. After these analysis only two characteristics of pharmacotherapy presented significant results: insurance or program that assists with medication cost and frequency of dosing two or more dosing.

*Insurance or program that assists with medication cost* was correlated with a 24% decrease in risk of non-adherence (OR= 0.758 CI95%= 0.602-0.953 p=0. 018); however, there was moderate heterogeneity ( $I^2=64.8\%$ ; p=0. 002) across the studies. The heterogeneity was investigated by conducting subgroup analysis, which found significant differences in type of exposure (insurance or program that assists with medication all free vs. not all free). Three studies [18, 39, 42], in which access to medication was all free significantly influenced the overall pooled results and were excluded from analysis. The result excluding these three studies was 37% decrease of risk of non-adherence (OR=0. 63 CI95%=0. 534-0.345 p<0,001;  $I^2 = 0\%$ , p=0. 938, Figure 2). Publication bias was detected by funnel plot asymmetry (Figure 3), however the Egger regression coefficient was not significant (p=0.197).

*Frequency of dosing* two or more daily doses corresponded to a 38% increase risk of non-adherence (OR=1.38 CI95%=1.13-1.69 p<0.001) (Figure 4) with no heterogeneity detected ( $I^2=0.0\%$  p=0. 444). No publication bias was detected by funnel plot and Egger regression coefficient (p= 0.845).

## 4 Discussion

This systematic review and meta-analysis assessed the effect of the characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease. Thirty-one publications met all the inclusion criteria and 14 meta-analyses were conducted. Two important findings emerged from this meta-analysis. First, the results suggest that access to *insurance or another program that assists with medication costs* was a protection factor against non-adherence. Second, the results also suggest that the high *frequency of dosing* was a risk factor for non-adherence.

Adherence to medication is simultaneously influenced by several factors. Thus, the ability of patients to follow treatment plans is frequently compromised by several barriers, usually related to different aspects of the problem. These include social and economic factors; the health care team/system; characteristics of the disease; disease treatments; and patient-related factors [7]. The results show that access to *insurance or another program that assists with medication cost* decrease the risk of non-adherence in patients by 36%. Studies in which access to medicines was totally free were excluded from the analyses, since they are predictors of distant access, generating heterogeneity among the studies.

A recent meta-analysis with seven articles that evaluated the effect of co-payment on adherence found an 11% increase in risk of non-adherence when publicly insured patients are required to co-pay for their prescription medicines [45]. And a systematic review with 160 articles shows that increasing patient cost sharing was associated with declines in medication adherence [46]. However, in this meta-analysis, the studies that evaluated the insurance or program that assists with medication cost did not detail the form of co-payment, so individuals with both partial or complete coverage were included and our results demonstrate that having some kind of access to cost offsetting programs is a protective factor for non-adherence. The factor *insurance or another program that*

*assists with medication cost* depends on the health care system in each country. Most studies included in the meta-analysis were conducted in the US, so our results can be extrapolated to countries that have a similar, limited-access health care system. Health care systems that impose limited access to health care are important barriers to adherence [4].

Another important result of this meta-analysis was the dosing frequency of medication. The results show that in patients with CVD, taking medication more than once daily was associated with a 38% increase in non-adherence. This result is similar to another meta-analysis [47] that found that once daily administration *vs.* two or more daily administrations are associated with a reduction of about 50% in the risk of non-adherence [47]. Physicians contribute to patients' non-adherence, among other factors, by prescribing complex regimens. So the prescription must be individualized, simplified and limited to the lowest number of daily doses [4, 48].

It's important to understand potentially modifiable factors that physicians and/or health care system can attempt to overcome medication non-adherence [8]. The results of this meta-analysis confirm that promising strategies to improve medication adherence include regimen simplification, and reduction of out-of-pocket costs [48]. Improving adherence requires a continuous, individualized and dynamic process [7]. A Brazilian study showed that the regularity of free access to specific medications affects patient behavior and contributes to their commitment to treatment and self-care [49]. A number of other studies and a meta-analyses have demonstrated that low adherence to medications is associated with depression and stressful life events [48]. The understanding of different mechanisms underlying adherence behavior may enhance patient-specific approaches to improve adherence [48].

In a recent meta-analysis the authors propose that patients' beliefs about their conditions and medication may be playing a stronger role in their non-adherence than clinical or sociodemographic factors and should be an area of further investigation [50]. In addition to this, the problem of medication availability deserves further study. This review identified only one study that evaluated medication availability and found that the unavailability of medications was a strong predictive factor for non-adherence (OR=6,53 IC95%=2.62-8.93). A rational selection of antihypertensive drugs by health care providers, including the drug selected should be available, affordable, have a simple dosing regimen, and ideally, should not interfere with the quality of life of the patient [7].

#### 4.1 Strengths and limitations

In spite of the many strengths of our study, it has some important limitations; we have elaborated on three of these limitations here. First, there are different ways of measuring non-adherence [4, 51] which may have affected the proportion of individuals classified as adherent or not, especially if direct and indirect methods are included in the meta-analysis [50]. Thus, in an attempt to meet the assumption of homogeneity between studies, only self-report measures were included in this meta-analysis.

Additionally, studies of individuals were dichotomized as adherent or not based on meeting or exceeding a cut-off point in terms of proportion of medication taken. To what extent the use of cut-off points may have biased the individual study results toward the null value is unknown. Similarly, it is not clear how adherence to multiple-medications treatment was dealt with (if indeed it was) in the included studies and the impact it may have had on the effect estimate [52].

Third, the scope of present systematic review and meta-analysis included observational studies, not an analysis of data from individual patients. The inclusion of a quantitative assessment (meta-analysis) of studies with different populations (with dyslipidemia, hypertension, and/or high cardiovascular risk), characteristics of pharmacotherapy, and definitions of adherence could lead to bias and heterogeneity, which would affect the conclusions. However, the low degree of heterogeneity between the results of the studies we surveyed and the robust results of the sensitivity analysis, suggest that the methodology adopted is coherent.

This study represents the first, to our knowledge, meta-analysis to report on the characteristics of pharmacotherapy associated with non-adherence in people with CVD in observational studies that used self-reported medication adherence. Additionally, other studies have not stated clearly if the study evaluated adherence to medication by self-report and if evaluated characteristics of pharmacotherapy can be associated with adherence to medication. Therefore, a complete reading of such analyses is required to confirm if adherence to medication was evaluated by self-report and the potential relationships with characteristics of pharmacotherapy. This demands a significant investment of time on behalf of the reader and lower the quality of results. Furthermore, our review was restricted to observational studies that demonstrate a consistent and high level of methodological quality. Lastly, we performed subgroup and sensitivity analyses that allowed us to confirm the robustness of the pooled effect size.

#### 5 Conclusions

The impact of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence was evaluated according to affordability, dosing regimen, and class of medication. Several characteristics of pharmacotherapy were examined and two modifiable factors resulted: (i) access to insurance or another program that assists with medication costs decreased

the risk of non-adherence in patients with CVD by 36% and (ii) patients with CVD who take their medication twice or more daily were associated with 38% increase in risk of non-adherence. Understanding the mechanisms underlying adherence behaviors may enhance patient-specific approaches to improve adherence and our study makes an important contribution to this research, an area where further study is needed.

### Funding

APHS and MAG were scholarships from Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduated Education – CAPES. The funding body was not involved in the design of the review, data collection, analysis and interpretation of findings or in writing the manuscript.

### Conflict of interest

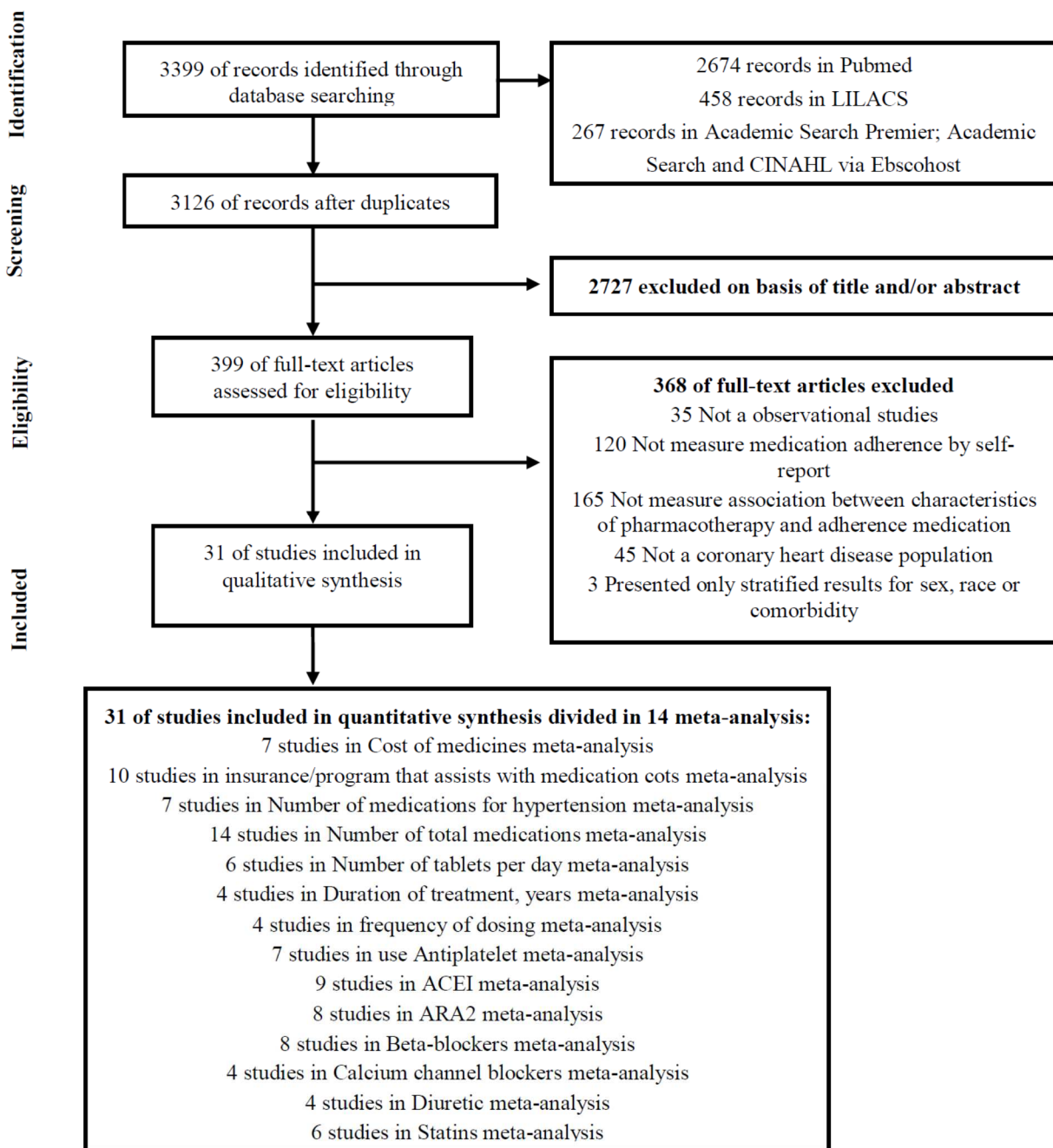
The authors declare have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

### References

1. Bowry ADK, Lewey J, Dugani SB, Choudhry NK. The Burden of Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: Epidemiology and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 31(9):1151-9. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.028.
2. WHO. Cardiovascular diseases, Fact Sheet. Geneva: WHO; 2016.
3. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European heart journal*. 2013. doi:10.1093/eurheartj/eh295.
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487-97. doi:10.1056/NEJMra050100.
5. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/circulationaha.108.768986.
6. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/md.0000000000005641.
7. Sabatãe E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003.
8. Kronish IM, Ye S. Adherence to Cardiovascular Medications: Lessons Learned and Future Directions. *Progress in cardiovascular diseases*. 2013;55(6):590-600. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.02.001>.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62:1006-12. doi:10.1136/bmj.b2535.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283(15):2008-12.
11. Allen LaPointe NM, Ou FS, Calvert SB, Melloni C, Stafford JA, Harding T et al. Association between patient beliefs and medication adherence following hospitalization for acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2011;161(5):855-63. doi:10.1016/j.ahj.2011.02.009.
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9596):1453-7. doi:10.1016/s0140-6736(07)61602-x.
13. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MTA. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. *Cadernos de saúde pública*. 2012;28:1423-37.
14. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7414):557.
15. Al-Ramahi R. Adherence to medications and associated factors: A cross-sectional study among Palestinian hypertensive patients. *Journal of epidemiology and global health*. 2015;5(2):125-32. doi:10.1016/j.jegh.2014.05.005.
16. Ambaw AD, Alemie GA, SM WY, Mengesha ZB. Adherence to antihypertensive treatment and associated factors among patients on follow up at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC public health*. 2012;12:282. doi:10.1186/1471-2458-12-282.
17. Bader RJ, Koprulu F, Hassan NA, Ali AA, Elnour AA. Predictors of adherence to antihypertensive medication in northern United Arab Emirates. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2015;21(5):309-18.
18. Chizzola PR, Mansur AJ, da Luz PL, Bellotti G. Compliance with pharmacological treatment in outpatients from a Brazilian cardiology referral center. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 1996;114(5):1259-64.
19. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, Dorner T, Lietava J, Sonkodi S et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *Journal of hypertension*. 2005;23(6):1261-6.

20. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1798-803.
21. Ghozzi H, Kassis M, Hakim A, Sahnoun Z, Abderrahmen A, Abbes R et al. [Medication adherence of a sample of hypertensive patients in the region of Sfax (Tunisia)]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2010;59(3):131-7. doi:10.1016/j.ancard.2010.04.004.
22. Gregoire J, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A. Predictors of self-reported noncompliance with antihypertensive drug treatment: a prospective cohort study. *The Canadian journal of cardiology*. 2006;22(4):323-9.
23. Ikama MS, Nsitou BM, Loumouamou M, Kimbally-Kaky G, Nkoua JL. [Drug compliance and its factors in a group of hypertensive Congolese]. *The Pan African medical journal*. 2013;15:121. doi:10.11604/pamj.2013.15.121.2435.
24. Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, Halonen P, Takala J. Factors related to non-compliance with antihypertensive drug therapy. *Journal of human hypertension*. 2002;16(8):577-83. doi:10.1038/sj.jhh.1001448.
25. Kang CD, Tsang PP, Li WT, Wang HH, Liu KQ, Griffiths SM et al. Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in Hong Kong: a cross-sectional study. *International journal of cardiology*. 2015;182:250-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.064.
26. Kirscht JP, Rosenstock IM. Patient adherence to antihypertensive medical regimens. *Journal of community health*. 1977;3(2):115-24.
27. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2012;14(7):429-34. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x.
28. Kronish IM, Diefenbach MA, Edmondson DE, Phillips LA, Fei K, Horowitz CR. Key barriers to medication adherence in survivors of strokes and transient ischemic attacks. *Journal of general internal medicine*. 2013;28(5):675-82. doi:10.1007/s11606-012-2308-x.
29. Ledur PS, Leiria LF, Severo MD, Silveira DT, Massierer D, Becker AD et al. Perception of uncontrolled blood pressure and non-adherence to anti-hypertensive agents in diabetic hypertensive patients. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2013;7(6):477-83. doi:10.1016/j.jash.2013.07.006.
30. Lee GK, Wang HH, Liu KQ, Cheung Y, Morisky DE, Wong MC. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using Morisky Medication Adherence Scale. *PLoS one*. 2013;8(4):e62775. doi:10.1371/journal.pone.0062775.
31. Lenahan JL, McCarthy DM, Davis TC, Curtis LM, Serper M, Wolf MS. A drug by any other name: patients' ability to identify medication regimens and its association with adherence and health outcomes. *Journal of health communication*. 2013;18 Suppl 1:31-9. doi:10.1080/10810730.2013.825671.
32. Lotsch F, Auer-Hackenberg L, Groger M, Rehman K, Morrison V, Holmes E et al. Adherence of patients to long-term medication: a cross-sectional study of antihypertensive regimens in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127(9-10):379-84. doi:10.1007/s00508-015-0782-y.
33. Mathews R, Peterson ED, Honeycutt E, Chin CT, Effron MB, Zettler M et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor inhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2015;8(4):347-56. doi:10.1161/circoutcomes.114.001223.
34. Morrison VL, Holmes EA, Parveen S, Plumpton CO, Clyne W, De Geest S et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(2):206-16. doi:10.1016/j.jval.2014.12.013.
35. Muntner P, Levitan EB, Joyce C, Holt E, Mann D, Oparil S et al. Association Between Antihypertensive Medication Adherence and Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2013;15(2):112-7. doi:10.1111/jch.12037.
36. Natarajan N, Putnam W, Van Aarsen K, Beverley Lawson K, Burge F. Adherence to antihypertensive medications among family practice patients with diabetes mellitus and hypertension. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2013;59(2):e93-e100.
37. Patel RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive patients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002;36(1):40-5.
38. Raymundo ACN, Pierin AMG. Adherence to anti-hypertensive treatment within a chronic disease management program: a longitudinal, retrospective study. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. 2014;48(5):811-9.
39. Santa-Helena ETd, Nemes MIB, Eluf Neto J. Risk factors associated with non-adherence to anti-hypertensive medication among patients treated in family health care facilities. *Cadernos de saude publica*. 2010;26(12):2389-98.

40. Turner BJ, Hollenbeak C, Weiner MG, Ten Have T, Roberts C. Barriers to adherence and hypertension control in a racially diverse representative sample of elderly primary care patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(8):672-81. doi:10.1002/pds.1766.
41. Ungari AQ, Fabbro ALD. Adherence to drug treatment in hypertensive patients on the Family Health Program. *Braz j pharm sci*. 2010;46(4):811-8.
42. Venkatachalam J, Abrahm SB, Singh Z, Stalin P, Sathya GR. Determinants of Patient's Adherence to Hypertension Medications in a Rural Population of Kancheepuram District in Tamil Nadu, South India. *Indian Journal of Community Medicine*. 2015;40(1):33-7. doi:10.4103/0970-0218.149267.
43. Yiannakopoulou E, Papadopulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2005;12(3):243-9.
44. Yue Z, Bin W, Weilin Q, Aifang Y. Effect of medication adherence on blood pressure control and risk factors for antihypertensive medication adherence. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2015;21(1):166-72. doi:10.1111/jep.12268.
45. Sinnott S-J, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The Effect of Copayments for Prescriptions on Adherence to Prescription Medicines in Publicly Insured Populations; A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2013;8(5):e64914. doi:10.1371/journal.pone.0064914.
46. Eaddy MT, Cook CL, O'Day K, Burch SP, Cantrell CR. How patient cost-sharing trends affect adherence and outcomes: a literature review. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2012;37(1):45-55.
47. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2014;33(7-8):431-7. doi:10.1016/j.repc.2014.01.013.
48. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(1):229-45. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.005>.
49. Fritzen JS, Motter FR, Paniz VMV. Acesso regular e adesão a medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. *Revista de saude publica*. 2017;no prelo.
50. McKenzie SJ, McLaughlin D, Clark J, Doi SAR. The Burden of Non-Adherence to Cardiovascular Medications Among the Aging Population in Australia: A Meta-Analysis. *Drugs & aging*. 2015;32(3):217-25. doi:10.1007/s40266-015-0245-1.
51. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
52. Zomahoun HT, Guenette L, Gregoire JP, Lauzier S, Lawani AM, Ferdynus C et al. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2016. doi:10.1093/ije/dyw273.



**Fig. 1** Flow diagram of study selection process. ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARA2: Angiotensin II receptor antagonists

Table 1. Characteristics of studies and adherence measures. (n=31)

Source	Sample Size	Country	Design	Condition	Measure	Adherence conceptualization	Quality score (%)
(ALLEN LAPOINTE et al., 2011)	973	USA	3 Cohort: $\beta$ -blockers, ACEI/ARB, and LL	Acute coronary syndrome	Formulated by the author using a 4-point scale	Adherent: never missed a dose of medicines	84,09
(AL-RAMAHI, 2015)	500	West Bank	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-8	Adherent: score $\geq 6$ ; Poor adherent: score $< 6$ (1 point for each "no").	77,27
(AMBAW et al., 2012)	384	Ethiopia	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Adherent: score $\geq 3$ ; non-adherent score $< 3$ (1 point for each "no")	70,45
(BADER et al., 2015)	265	Ajman Emirate	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Adherent: score $\geq 3$ ; non-adherent score $< 3$ (1 point for each "no")	61,36
(CHIZZOLA et al., 1996)	485	Brazil	Cross-sectional	Cardiovascular disease	Formulated by the author	Compliance was recorded if the patient said he took the prescription correctly, without interruption in medicine use (reported data), and without error (observed data).	6,82
(FODOR et al., 2005)	841	Austria, Hungary, and Slovakia.	Cross-sectional		Formulated by the author	Compliance: The group of patients that claimed to be taking the prescribed medication every day without exception.	43,18
(GEHI et al., 2007)	1015	USA	Prospective cohort	Cardiovascular disease	Formulated by the author	Nonadherence: In the past month, take medications as the doctor prescribed 75% of the time or less.	75,00
(GHOZZI et al., 2010)	273	Tunisia	Cross-sectional	Hypertension	CET	Adherent: score $< 3$ ; Non-adherent: score $\geq 3$	52,27
(GREGOIRE et al., 2006)	509	Canada	Prospective cohort	Hypertension	MMAS-4	Noncompliant: score $\geq 1$ (1 point for each "yes")	72,73
(IKAMA et al., 2013)	212	Congo	Cross-sectional	Hypertension	CET	Good adherence: total yes $< 3$ ; Poor adherence: total yes $\geq 3$ .	34,09
(JOKISALO et al., 2002)	1561	Finland	Cross-sectional	Hypertension	Formulated by the author	Self-reported non-compliance was based on whether the patients admitted to having taken their antihypertensive medication less often than prescribed by the doctor during the last year and the 'modification of dosage instructions'.	93,18
(KANG et al., 2015)	2445	Hong Kong	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-8	Good adherence: score $> 6$ . (1 point for each "no")	81,82
(KIRSCHT;ROSENS TOCK, 1977)	132	USA	Cross-sectional	Hypertension	Formulated by the author	Adherence is define conceptually in accordance with the guidelines provided by the National Heart and Lung Institute: it includes (1) the completion of follow-up appointments, as recommended; (2) the reporting of side effects; and (3) the following of the medical regimen as outlined.	11,36
(KORB-SAVOLDELLI et al., 2012)	199	France	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-8	High adherence: score = 8; Medium adherence: score 6-7; Low adherence score $< 6$ . (1 point for each "no")	88,64

Table 1. continued							
Source	Sample Size	Country	Design	Condition	Measure	Adherence conceptualization	Quality score (%)
(KRONISH et al., 2013)	600	USA	Cross-sectional	Strokes and Transient Ischemic Attacks	MMAS-8	Adherent: $\geq 6$ points; Non-adherent $< 6$ points. (1 point for each "no")	84,09
(LEDUR et al., 2013)	323	Brazil	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Adherent: score = 4; non-adherent score $\leq 3$ (1 point for each "no")	75,00
(LEE et al., 2013)	1114	China	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-8	Good adherence: score $> 6$ (1 point for each "no")	75,00
(LENAHAN et al., 2013)	215	USA	Cross-sectional	Hypertension	Formulated by the author	Nonadherence: missed any doses of their identified blood pressure medications in the past week.	56,82
(LOTSCH et al., 2015)	323	Austria	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Non-adherent: score $\geq 1$ (1 point for each "yes")	72,73
(MATHEWS et al., 2015)	7425	USA	Longitudinal	Acute coronary syndrome	MMAS-8	High adherence: score = 8; Medium adherence: score 6-7; Low adherence score $< 6$ . (1 point for each "no")	75,00
(MORRISON et al., 2015)	2595	11 countries	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Non-adherent: score $\geq 1$ (1 point for each "yes")	86,36
(MUNTNER et al., 2013)	1391	USA	Cohort	Hypertension	MMAS-8	High adherence: score = 8; Medium adherence: score 6-7; Low adherence score $< 6$ . (1 point for each "no")	75,00
(NATARAJAN et al., 2013)	527	3 countries	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	High adherence: score=0; Medium or low adherence: score $\geq 1$ . (1 point for each "yes")	61,36
(PATEL;TAYLOR, 2002)	240	USA	Cross-Sectional	Hypertension	MMAS-4	Adherence: score=0 (1 point for each "yes")	47,73
(RAYMUNDO;PIERI N, 2014)	283	Brazil	Longitudinal	Hypertension	MMAS-4	Adherence: score=0 (1 point for each "yes")	59,09
(SANTA-HELENA;NEMES;EL UF NETO, 2010)	595	Brazil	Cross-sectional	Hypertension	MAQ	Adherent: having taken 80% to 120% of the prescribed dose correctly	75,00
(TURNER et al., 2009)	202	USA	Longitudinal	Hypertension	Adapted from MMAS-4	Non-adherence was defined as missing any dose in the past 3 months	61,36
(UNGARI;FABBRO, 2010)	109	Brazil	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	More adherent: score = 4; Less adherent: score: 0 -3. (1 point for each "no")	38,64
(VENKATACHALA M et al., 2015)	473	India	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-4	Adherence: score=0; Non-adherent: score $\geq 1$ (1 point for each "yes")	25,00
(YIANNAKOPOULOU et al., 2005)	1000	Greece	Cross-sectional	Hypertension	Formulated by the author	Compliant: People who reported following their physician's instructions and never omitting any pills	
(YUE et al., 2015)	232	China	Cross-sectional	Hypertension	MMAS-8	High adherence: score = 8; Medium adherence: score 6-7; Low adherence score $< 6$ . (1 point for each "no")	52,27

MMAS-4: 4 item Morisky medication adherence scale; MMAS-8: 8 item Morisky medication adherence scale; MAQ: Medication Adherence Questionnaire; CET: Compliance Evaluation Test (GIRERD et al., 2001)



**Table 2:** Characteristics of pharmacotherapy according affordability, medication regimen and class of medication. (n=31)

Characteristics of pharmacotherapy		Study																														
		[11]	[15]	[16]	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[26]	[27]	[28]	[29]	[30]	[31]	[32]	[33]	[34]	[35]	[36]	[37]	[38]	[39]	[40]	[41]	[42]	[43]	[44]
Affordability	Cost of medicines	✓	✓		○**					■*			●**							✓												
	Insurance/program that assists with medication costs	●*		✓		✓			✓						✓					✓							●**	■**		○**		
	Availability							●*																								
Medication Regimen	N° of medications for hypertension				○**						✓	✓				✓	✓	✓									■**	●**	✓			
	N° of total medications	✓	✓			✓	□**	●*				✓	✓						✓		○*		✓	✓		●**					✓	
	N° of tablets per day		●**							○*										✓									✓		✓	
	Duration of treatment, years			✓		✓							✓	✓				□*								●**					□**	
Class Of Medication	Frequency of dosing		●**	✓				●*													✓								✓	✓		
	Antiplatelet	✓						✓							✓					✓											□**	
	ACEI						✓		○*						✓					✓		✓				○**						
	ARA2								✓						✓					✓		✓				○**						
	ACEI/ARB	✓																														
	B-blockers	✓						●**							✓					✓		✓		✓		✓						
	Calcium channel blockers									✓						✓								✓		✓						
	Diuretic							✓								✓								✓		✓						
Statins	✓						●**								✓					✓										✓		
Vasodilators															✓																	

ARA2 = Angiotensin II receptor antagonists; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ●: Characteristics of pharmacotherapy associated ( $p < 0,05$ ) with nonadherence or low adherence to medications; ○: Characteristics of pharmacotherapy associated ( $p < 0,05$ ) with nonadherence or low adherence to individual classes of medications; ■: Characteristics of pharmacotherapy associated ( $p < 0,05$ ) with adherence or high adherence to medications; □: Characteristics of pharmacotherapy associated ( $p < 0,05$ ) with adherence or high adherence individual classes of medications; ✓: Characteristics of pharmacotherapy not associated ( $p > 0,05$ ) with nonadherence or adherence to medications; \*Multivariate analysis; \*\* Univariate analysis

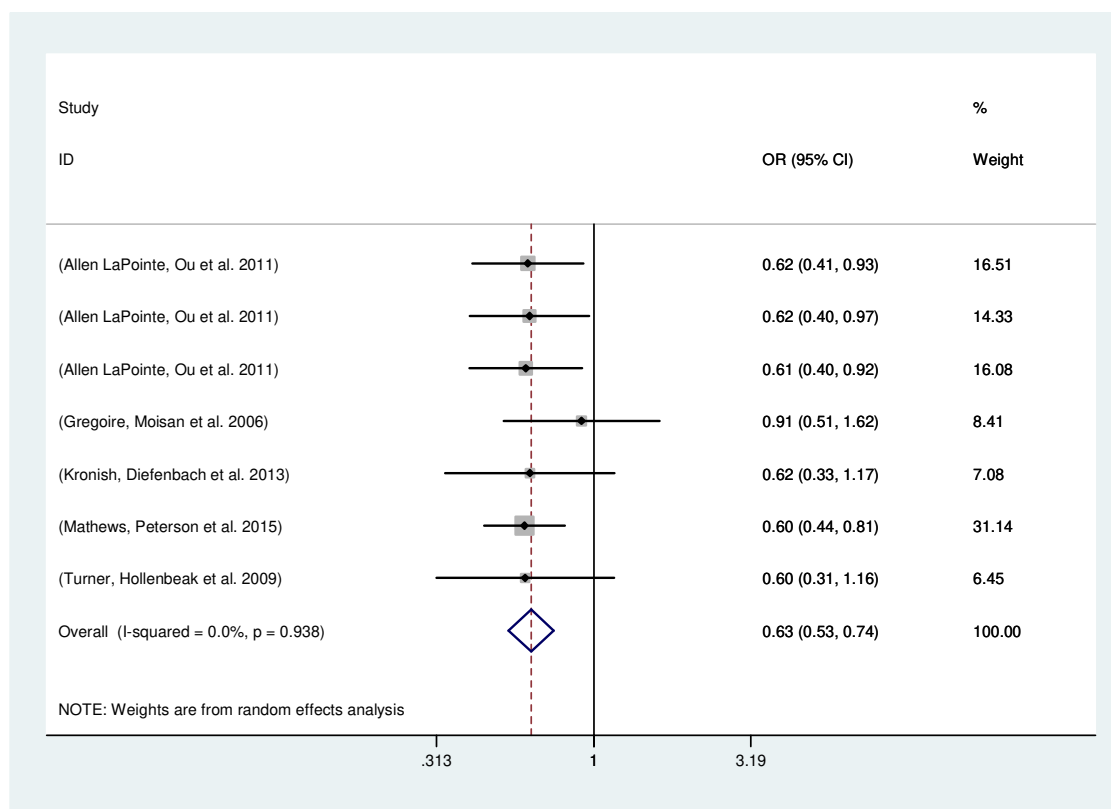
Table 3a. Characteristics of pharmacotherapy associated with nonadherence. (n=21)

Source	% nonadherence or low adherence	Statistical analysis	Characteristics of pharmacotherapy
(ALLEN LAPOINTE et al., 2011)	Beta-Blocker: 23% ACEI/ARB: 26% LL: 23%	Multivariable logistic regression	Insurance/program that assists with medication cots: Nonadherence to Beta-Blocker OR(CI95%): 0.64 (0.41-0.98)
(AL-RAMAHI, 2015)	54.2%	Univariate associations	Number of tablets per day: $\geq 3$ 62.5% (p<0.001); Frequency of dosing: $>1$ 63.6% (p<0.001);
(BADER et al., 2015)	45.6%*	Univariate associations	Cost of medication $>600$ Arab Emirati derham: 61.3% (p<0.001); N° of medications for hypertension $\geq 2$ : 50.3%(p<0.05);
(GEHI et al., 2007)	8.2%	Univariate associations	Use b-blocker: 41% (p<0.001) Use statin: 47% (p<0.001)
(GHOZZI et al., 2010)	63.4%	Multivariable logistic regression	Not available: OR(CI95%): 6.53(2.62-8.93) N° of medications for hypertension: 3-4 medicaments OR(CI95%): 2.36(1.41-3,94) Frequency of dosing: $\geq 3$ OR(CI95%): 4.84 (2.62 -8.93)
(GREGOIRE et al., 2006)	23.2%*	Multivariate logistic regression model	Number of tablets per day: $>4$ OR(CI95%): 0.30 (0.15 - 0.64). Use ACEI $\times$ ARA2: OR(CI95%): 3.04 (1.17 -7.92)
(KIRSCHT;ROSENSTOCK, 1977)	Not reported*	Univariate associations	Cots of medicines: High: 68% (p<0,05)
(MORRISON et al., 2015)	24.1 – 70.3%*#	Logistic regression	N° total medications: Low number of medicines OR(CI95%):0.89(0.86-0.93) Frequency of dosing: high dosing frequency OR(IC95%): 1.30(1.12-1.52)
(RAYMUNDO;PIERIN, 2014)	74.9% *	Univariate associations	Use ACEI: 73.3% p<0.05 Use ARA2: 3.3% p<0.05
(SANTA-HELENA;NEMES;ELUF NETO, 2010)	53%	Hierarchical logistic regression model	Insurance/program that assists with medication cots: Purchase - OR (CI95%): 4.5(1.4-14.0); N° total de medications: 1-2 – OR(CI95%): 1.3-3.00 Duration of treatment, years: $< 3$ years - OR(CI95%): 1.3(1.2-2.7)
(UNGARI;FABBRO, 2010)	56.9%	Univariate associations	N° of medications for hypertension: $\geq 3$ 29,4%(p=0,015)
(VENKATACHALAM et al., 2015)	75.8%*	Univariate associations	Insurance/program that assists with medication cots: Free - 82.6% (p=0.002)

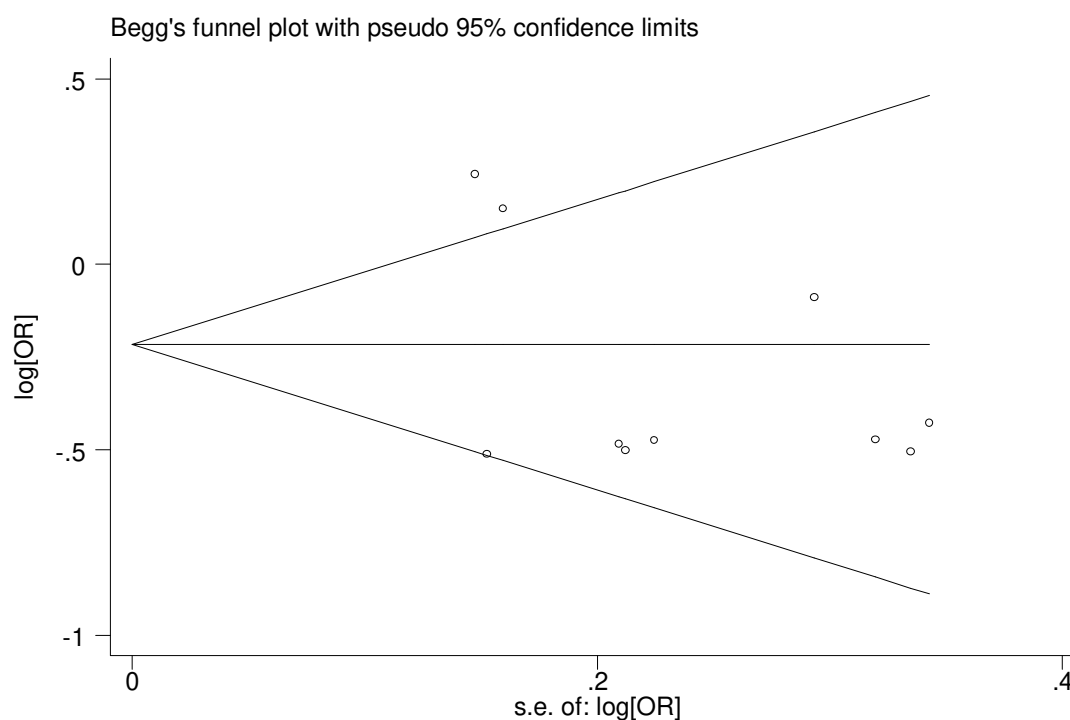
Table 3b. Characteristics of pharmacotherapy associated with adherence. (n=10)

Source	% adherence or high adherence	Statistical analysis	Characteristics of pharmacotherapy
(AMBAW et al., 2012)	64.6%*	Bivariate and multivariate analyses	
(FODOR et al., 2005)	53.5%*	Univariate associations	N° total medications: $\geq 2$ 61% (p=0,004)
(IKAMA et al., 2013)	21.2%	Multivariate logistic regression	Cots of medicines: not high cots - OR(CI95%) 0.42(0.23-0.76)
(LEE et al., 2013)	65.1%*	Binary logistic regression analysis	Duration of taking antihypertensive drugs: $>10$ years - Adjusted OR (CI95%): 1.598 (1.115-2.291)
(TURNER et al., 2009)	78%	Logistic regression models used binary outcome (adherence)	Insurance/program that assists with medication cots: not insurance – OR(CI95%): 0.48(0.24-0.96) N° of medications for hypertension: $\geq 4$ OR(CI95%): 0.23(0.08-0.72)
(YUE et al., 2015)	26,3%*	Multivariate logistic regression	Duration of treatment, years: $> 10$ years OR(CI95%): 0.46 (0.25–0.84) Use antiplatelet: OR (CI95%): 0.38 (0.20–0.71)

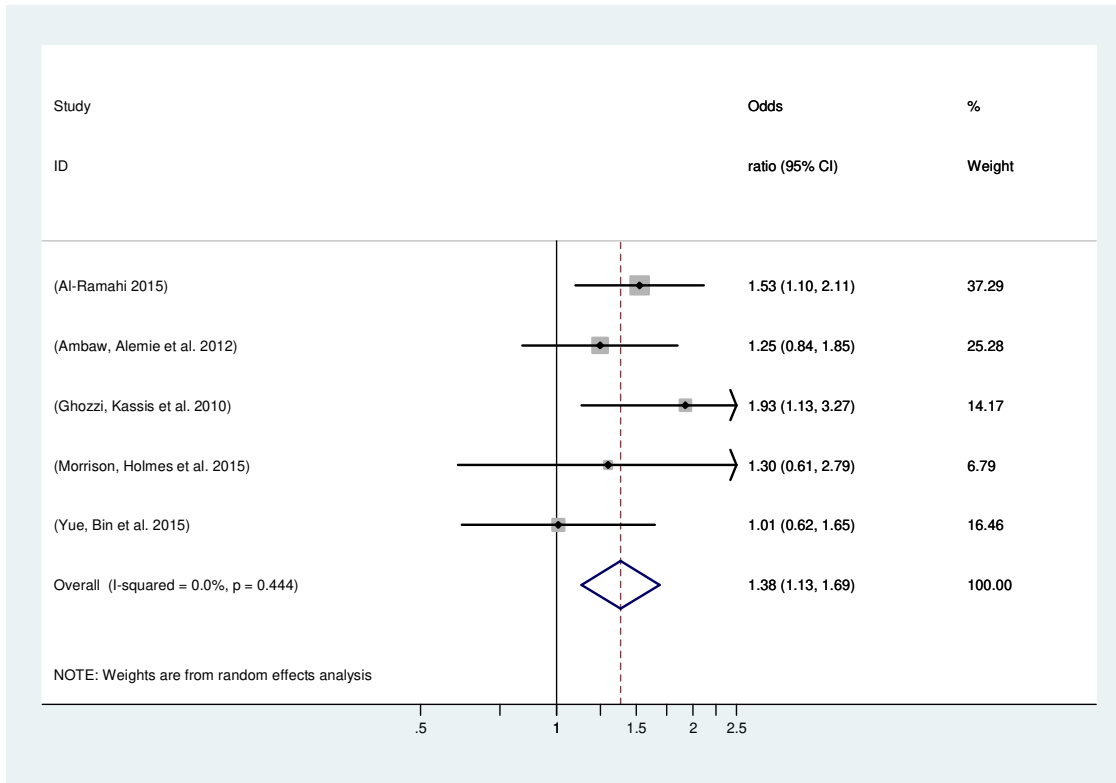
\*Studies that evaluated adherence of individual classes of medications #study multicenter LL: Lipid-lowering therapy ACEI/ARB:



**Fig 2.** Forest plot of studies included in the meta-analysis comparing the effect of Insurance or program that assists with medication cost on non-adherence. Subgroup meta-analysis excluding studies that showed heterogeneity (exposition: medication free of charge) OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval..



**Fig. 3** Funnel plot for all studies assessing insurance or program that assists with medication cost on nonadherence. The pseudo 95% confidence interval (CI) is computed as part of the analysis that produces the funnel plot, and corresponds to the expected 95% CI for a given standard error (SE). OR: odds ratio.



**Fig 4.** Forest plot of all studies included in the meta-analysis comparing the effect frequency of dosing on nonadherence. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

\*Artigo original em preparação para submissão em periódico científico.



**Complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária em município no sul do Brasil**

Medication regimen complexity and medication adherence in adults hospitalized for Cardiovascular Conditions Sensitive to Primary Care

Ana Paula Helfer Schneider, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brasil, 93022-000; Telefone: +55-51-35908752; E-mail: [aninhahelfer@yahoo.com.br](mailto:aninhahelfer@yahoo.com.br)

Nêmora Tregnago Barcellos, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brasil, 93022-000; Telefone: +55-51-35908752; E-mail: [nemoratb@gmail.com](mailto:nemoratb@gmail.com)

Vera Maria Vieira Paniz, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brasil, 93022-000; Telefone: +55-51-35908752; E-mail: [vpvieira@terra.com.br](mailto:vpvieira@terra.com.br)

**Correspondência:** Ana Paula Helfer Schneider, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brasil, 93022-000; Telefone: +55-51-35908752; E-mail: [aninhahelfer@yahoo.com.br](mailto:aninhahelfer@yahoo.com.br)

**DESCRITORES:** Uso de Medicamentos. Adesão à Medicação. Acesso aos Serviços de Saúde. Tratamento Farmacológico. Farmacoepidemiologia.

**Complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária em município no sul do Brasil**

## Resumo

**OBJETIVO:** Avaliar a associação entre complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP).

**MÉTODOS:** Estudo transversal com adultos que hospitalizaram por CCSAP no período de 01/08/2014 a 31/12/2015 em hospital de ensino no sul do Brasil. A adesão à medicação foi mensurada pelo *Brief Medication Questionnaire*(BMQ), sendo considerados com baixa adesão ao tratamento farmacológico indivíduos que responderam positivamente em dois ou três domínios. O Índice de Complexidade Terapêutica (ICT) foi obtido pela soma de todas as ações referidas pelo paciente como necessárias para tomar cada medicamento e categorizado em *tercis* como alta, média e baixa complexidade do regime terapêutico. A análise dos dados foi realizada por regressão de Poisson com variância robusta.

**RESULTADOS:** A amostra incluiu 218 adultos, com proporções semelhantes quanto ao sexo, média de idade de 65 anos (DP=12) e de número médio de medicamentos de 4,6 (DP=2,53). A prevalência de baixa adesão aos medicamentos utilizados nos sete dias anteriores à hospitalização foi de 65,5% (IC95%: 59,2 -72,0), e a prevalência de alta complexidade do regime terapêutico, de 31,4% (IC95%: 25,1-37,5). Observou-se associação inversa entre complexidade do regime terapêutico e adesão ao tratamento farmacológico, com probabilidade 22% maior de baixa adesão em indivíduos que utilizavam esquemas terapêuticos com alta complexidade, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão (RP=1,22; IC95%:1,01-1,47). No modelo ajustado para autonomia na administração e na organização dos medicamentos, esse efeito perde significância estatística (RP=1,16; IC95%: 0,96-1,40). **CONCLUSÃO:** A alta complexidade do regime terapêutico está associada à baixa adesão à medicação, podendo comprometer a efetividade do tratamento. Contudo, a adoção de estratégias que promovam a autonomia do usuário na administração e organização do esquema terapêutico são medidas fundamentais para aumentar a adesão dos indivíduos aos regimes terapêuticos complexos.

**DESCRITORES:** Uso de Medicamentos. Adesão à Medicação. Acesso aos Serviços de Saúde. Tratamento Farmacológico. Farmacoepidemiologia.



## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um importante problema de saúde pública, uma vez que estão entre as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São as responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (MACKAY;MENSAH, 2004; MANSUR;FAVARATO, 2012). Sugere-se que 80% dos casos de morte por DCV estejam associados a fatores de risco já conhecidos, sendo eles modificáveis ou passíveis de controle com tratamento disponível na atenção primária (MACKAY;MENSAH, 2004).

A atenção primária, como porta de entrada prioritária do sistema de saúde, deve estar capacitada para atender às Condições Sensíveis à Atenção Primária (CSAP), definidas como um conjunto de problemas de saúde para os quais a efetiva ação nesse nível de atenção diminuiria o risco de hospitalizações (ALFRADIQUE et al., 2009). Contudo, estudo realizado em municípios goianos aponta que as Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP), que incluem Hipertensão, Angina *pectoris*, Insuficiência cardíaca e Doenças cerebrovasculares, foram responsáveis por 17,2% das internações entre 2000 e 2008 (BATISTA et al., 2012), o que pode indicar problemas de acesso ao sistema de saúde ou da resolutividade da atenção básica.

Entre os diversos fatores que podem estar envolvidos na hospitalização de paciente por CCSAP, a adesão ao tratamento farmacológico, definida como o grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa e as orientações do profissional da saúde, é considerada um dos principais, por estar associada ao controle dos níveis pressóricos e à prevenção de DCV (GEHI, A. K. et al., 2007; BOWRY et al., 2011; BITTON et al., 2013; LABA et al., 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde diversos fatores de risco podem influenciar negativamente a adesão, como as características do paciente, da doença, do cuidador, do sistema de saúde e do regime terapêutico. Destaca-se a complexidade do regime terapêutico como importante barreira para a adesão à farmacoterapia. Ela não avalia apenas o número e a frequência dos medicamentos administrados, mas também as ações necessárias para gerenciar o regime terapêutico(CONN;TAYLOR;KELLEY, 1991). As múltiplas doses diárias, a administração por via não oral, instruções especiais e os horários não tradicionais para administração dos medicamentos aumentam a complexidade do regime terapêutico

(PAQUIN et al., 2013). Assim, a complexidade da farmacoterapia tem sido apontada como um fator modificável associado a baixa adesão ao tratamento farmacológico (ACURCIO et al., 2009; PAQUIN et al., 2013; STANGE et al., 2013).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico em adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária, a fim de apontar estratégias modificáveis para efetividade dos tratamentos.

## **Metodologia**

Trata-se de estudo transversal com adultos que hospitalizaram por CCSAP em hospital de ensino no município de Santa Cruz do Sul, RS. O hospital, localizado em um município situado na Região do Vale do Rio Pardo, é referência em alta complexidade cardiovascular para duas Coordenadorias Regionais de Saúde do estado, abrangendo 22 municípios e uma população de aproximadamente 551 mil pessoas. São hospitalizados, em média, 60 indivíduos por CCSAP/mês, incluindo reinternações, com média de permanência de cinco dias. A porta de entrada das hospitalizações é o pronto atendimento, onde é gerada a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), a partir da qual o paciente pode ser encaminhado: 1) para unidade de internação, 2) para o serviço de terapia intervencionista seguindo para unidade de internação, e 3) para o serviço de terapia intervencionista e alta hospitalar em até 48 horas.

No presente estudo foram incluídos indivíduos de ambos os sexos que hospitalizaram pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com diagnósticos relacionados à CCSAP, conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima revisão (CID-10) adotado por Batista e colaboradores (2010), sendo eles: Hipertensão arterial (I10 e I11), Angina *Pectoris* (I20 e I24), Insuficiência Cardíaca (I50 e J81) e Doenças Cerebrovasculares (I63-I67, I69, G45 e G46) (BATISTA et al., 2012), no período de 01 de agosto de 2014 a 31 de dezembro de 2015. Foram excluídos indivíduos que não foram encaminhados para unidade de internação; que não utilizaram medicamento prescrito por médico nos últimos setes dias anteriores a hospitalização; que tiveram seu diagnóstico alterado ao longo do período de hospitalização para outro não contemplado nos critérios de inclusão; e

aqueles com déficit cognitivo e sem um responsável capaz de responder ao questionário.

O trabalho de campo foi desenvolvido pela pesquisadora, com auxílio de quatro farmacêuticos residentes do Programa de Residência Multiprofissional do hospital pesquisado. O processo de amostragem ocorreu através de consulta diária do sistema informatizado da instituição, identificando as hospitalizações com os CIDs-10 relacionados a pesquisa. Após a seleção dos indivíduos o farmacêutico residente se dirigia ao leito do paciente, que era convidado a participar do estudo. Após esclarecida a natureza do estudo e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a entrevista era realizada utilizando-se questionário padronizado e pré-testado em estudo piloto. Utilizou-se, ainda, criterioso manual de instruções para padronizar as entrevistas. O usuário era entrevistado uma única vez, ainda que voltasse a hospitalizar no período da investigação.

O desfecho do estudo foi a baixa adesão aos medicamentos utilizados nos sete dias anteriores à hospitalização, mensurada por meio do instrumento de adesão referida *Brief Medication Questionnaire – BMQ*, versão validada para o português (BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012). Este instrumento é composto por três domínios com perguntas que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, à recordação e às crenças em relação ao tratamento medicamentoso, este último, refere-se a percepção do indivíduo sobre como e se os medicamentos funcionam. Assim, o BMQ classifica a adesão conforme score composto pelo número de respostas positivas em: alta adesão (nenhuma resposta positiva), provável alta adesão (resposta positiva em 1 domínio), provável baixa adesão (resposta positiva em 2 domínios) e baixa adesão (resposta positiva em 3 domínios) (BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012). No presente estudo, baixa adesão ao tratamento farmacológico foi considerada para indivíduos com resposta positiva em 2 ou 3 domínios. Avaliou-se ainda a baixa adesão em cada domínio, definida por, pelo menos, uma resposta positiva no domínio.

A exposição principal foi a complexidade do regime terapêutico, calculada a partir do Índice de Complexidade Terapêutica (ICT)(CONN;TAYLOR;KELLEY, 1991) com a fórmula a seguir:

$$CM = CF \times (CD + AR) + (AI \times FIA)$$

Onde:

CM = Complexidade por medicamento;

CF= Complexidade da frequência: frequência de administração do medicamento a cada 24 horas e, conseqüentemente, o número de ações mecânicas requeridas;

CD= Complexidade da dose: quantidade de comprimidos/cápsulas ou doses dos medicamentos a serem administrados por vez;

AR= Ações requeridas: refere-se, para cada dose a ser administrada, às dificuldades (quantidade de ações extras) para a administração (por exemplo, dividir o comprimido, medir 10 ml de um xarope, preparar a injeção, aplicar a injeção.);

IA= Instruções adicionais: quantidade de recomendações diretamente ligadas à administração do medicamento, como tomar em jejum, tomar após refeição, doses alternadas, entre outras;

FIA= Frequência das instruções adicionais: número de vezes, por dia, que a instrução adicional deve ser seguida. Uma instrução adicional pode ou não possuir a mesma frequência de administração do medicamento.

Ao final o ICT é constituído da soma das complexidades de cada medicamento. Para a construção da variável complexidade do regime terapêutico, o ICT foi dividido em *tercis* e categorizou-se em baixa, média e alta complexidade, com ponto de corte para alta complexidade do regime terapêutico  $ICT \geq 21$ . Este ponto de corte encontra-se dentro da amplitude observada em estudo brasileiro com 517 adultos e idosos usuários da atenção básica (FERREIRA; GALATO; MELO, 2015). Posteriormente, na análise ajustada, dicotomizou-se a complexidade do regime terapêutico em alta e média/baixa complexidade.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram: sexo (masculino; feminino), idade (coletada em anos e categorizada em 30-50; 51-60; 61-70;  $\geq 71$  anos), cor da pele observada (branca; não branca), escolaridade em anos completos de estudo (0, 1-4; 5-8;  $\geq 9$ ), situação conjugal (casado/com companheiro; solteiro/sem companheiro), renda familiar mensal em salários mínimos nacional (<1; 1-3; >3-5; >5) e plano de saúde (sim/não). Como variáveis comportamentais, investigou-se o hábito de fumar (não fumante; ex fumante; fumante) e o consumo de álcool (não ingere; menos de uma vez/semana; uma ou mais vezes/semana). As características de saúde investigadas foram a autopercepção de saúde (excelente/muito boa/boa; regular/ruim) e o número de morbidades referidas pelo entrevistado por meio da pergunta "*Algum médico já disse que o senhor tem: hipertensão; diabetes; hipercolesterolemia; problema circulatório/vascular; osteoporose; bronquite/asma;*

*reumatismo/atrite/artrose; depressão; problema no coração; câncer; problema nos rins; outras*”; que foram agrupadas em 0-2; 3-4;  $\geq 5$ .

As variáveis relacionadas a farmacoterapia foram polifarmácia ( $\geq 5$  medicamentos); forma de acesso por meio da pergunta “*como costuma obter os medicamentos?*” (ganha todos; compra todos; compra ou ganha parte); autoadministração dos medicamentos, através da pergunta “*toma os medicamentos sozinho?*” (sim/não); necessidade de supervisão, através da questão “*precisa de supervisão (incluído supervisão a distância) para assegurar que tome adequadamente os medicamentos?*”(sim/não), necessidade de auxílio medida através da pergunta “*alguém deve lhe trazer os medicamentos na hora certa?*” (sim/não), autonomia na organização dos medicamentos, através da pergunta “*os medicamentos são organizados em uma caixa semanalmente, preparada por outra pessoa?*” (sim/não); e autonomia na administração dos medicamentos foi construída a partir das variáveis autoadministração dos medicamentos, necessidade de supervisão e necessidade de auxílio. Foi considerado com autonomia na administração dos medicamentos o indivíduo que toma os medicamentos sozinho, não necessita de supervisão e nem auxílio de terceiro.

Os questionários foram revisados e codificados logo após as entrevistas. A digitação dos dados foi realizada no programa EpiData 3.1 (EpiDataAssociation, Odense, Dinamarca), com dupla digitação para correção de erros e checagem automática de inconsistências e a análise foi feita no programa estatístico Stata 12.0 (StataCorp., CollegeStation, Estados Unidos).

A análise descritiva caracterizou os indivíduos segundo as variáveis sociodemográficas, comportamentais, de saúde e da farmacoterapia. As prevalências de baixa adesão, segundo BMQ e para cada domínio, foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado para heterogeneidade de proporções para variáveis categóricas e teste do qui-quadrado de tendência linear para variáveis ordinais, adotando-se nível de significância de 5%.

Para investigar a associação entre complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico, utilizou-se regressão de Poisson, com variância robusta, mediante distintos modelos de análise. No modelo 1, avaliou-se o efeito da complexidade do regime terapêutico sobre a baixa adesão sem ajuste. Os possíveis fatores de confusão entraram na análise dos demais modelos. Foram considerados fatores de confusão as variáveis associadas à exposição e ao desfecho com  $p \leq 0,2$ .

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS, CEP parecer 709.392/2014). Os participantes assinaram o TCLE. Foi garantido o sigilo quanto à identidade e à confidencialidade das informações, o direito de não participar, de não responder a alguma pergunta ou de suspender a participação a qualquer momento, garantindo os aspectos éticos.

## Resultados

No período de um ano, previsto para a coleta dos dados, hospitalizaram pelo SUS 9.024 indivíduos, sendo 762 (8,4%) por CCSAP. A previsão inicial contemplaria 660 entrevistas no período de 01 de agosto de 2014 a 31 de julho de 2015. Contudo, verificou-se que diariamente expressivo número de indivíduos gerava AIH e era encaminhado para o serviço de terapia intervencionista com posterior alta hospitalar, sendo então, excluídos da amostra. Neste sentido, optou-se por estender o período de coleta dos dados de forma a captar o tamanho de amostra esperado. Ao final de cinco meses, decidiu-se finalizar a pesquisa, considerando o pequeno número de hospitalizações adicionadas. A amostra final incluiu 218 adultos e permitiu estimar prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico de 65%, com margem de erro de  $\pm 6,5$  pontos percentuais. Permitiu, ainda, detectar razões de prevalência de 1,3 ou maiores, com poder estatístico de 80%, utilizando-se nível de 95% de confiança.

A média de idade dos entrevistados foi de 65 anos (desvio padrão – DP=12), com proporções semelhantes entre homens e mulheres. A maioria da amostra consistia de brancos e de casados/com companheiro, com renda familiar mensal de até 3 salários mínimos e 53,3% dos entrevistados relataram até quatro anos de estudo. A média de medicamentos utilizados foi de 4,6 (DP=2,53), 66,1% possuíam autonomia para administrar o seu esquema terapêutico e 65,6% possuíam autonomia na organização dos medicamentos. A média de ICT foi de 16,3 (DP=11,6), sendo 31,4% (IC95%: 25,1-37,5) com alta complexidade no regime terapêutico (Tabela 1).

A prevalência de baixa adesão aos medicamentos utilizados nos sete dias anteriores à hospitalização, segundo o BMQ, foi de 65,5%(IC95%: 59,2 -72,0) e, conforme os domínios regime, crença e recordação, foram respectivamente de 74,3% (IC95%:68,4-80,1), 28% (IC95%:22,0-34,0) e 75% (IC95%:69,4-81,0). A tabela 2 mostra a frequência de baixa adesão segundo variáveis sociodemográficas,

comportamentais e de saúde. Maiores prevalências de baixa adesão ao tratamento farmacológico ( $p < 0,05$ ) foram verificadas em indivíduos sem plano de saúde (71,8%) e que referiram cinco ou mais morbidades (74,6%).

A tabela 3 apresenta a frequência de baixa adesão segundo variáveis da farmacoterapia. A prevalência de baixa adesão, com significância estatística, foi maior nos indivíduos com polifarmácia (78,6%), que necessitavam de supervisão para administrar os medicamentos (75,3%), que não tinham autonomia na administração (75,7%) e na organização (78,7%) dos medicamentos e com alta complexidade do regime terapêutico (80,9%).

Quanto aos domínios do BMQ, resultados semelhantes e de maior magnitude foram observados em relação ao domínio recordação. Para o domínio regime maiores prevalências de baixa adesão foram observadas em indivíduos com polifarmácia (81,5%) e sem autonomia na organização dos medicamentos (82,7%). No domínio crenças, apenas indivíduos sem plano de saúde apresentaram maior prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico.

Foram relatados 1.006 medicamentos e, aproximadamente, metade destes pertenciam ao grupo dos fármacos do sistema cardiovascular, com maior prevalência nos medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina, incluído os inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II (12,4%), betabloqueadores (11,1%) e hipolipemiantes (10,8%). Os medicamentos antiplaquetários e que atuam no sistema nervoso representaram, respectivamente, 15,0% e 10,4% dos medicamentos utilizados (dados não tabulados).

A tabela 4 mostra que existiu um efeito independente da complexidade do regime terapêutico sobre a baixa adesão ao tratamento medicamentoso (RP=1,38; IC95%: 1,16-1,66) que diminuiu após ajuste para potenciais fatores de confusão. Após controlar para variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde (modelo 4), a razão de prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico foi 1,22 (IC95%: 1,01-1,47). Ao controlar para variáveis respectivas, à autonomia na administração e na organização dos medicamentos o efeito da complexidade sobre a baixa adesão perde significância estatística (RP=1,16; IC95%: 0,96-1,40).

## Discussão

O estudo mostrou que cerca de dois terços dos indivíduos que hospitalizaram por Condição Cardiovascular Sensível a Atenção Primária apresentaram baixa adesão aos medicamentos utilizados nos sete dias anteriores à hospitalização. Revelou ainda associação inversa entre a alta complexidade do regime terapêutico e adesão ao tratamento farmacológico, com probabilidade 22% maior de baixa adesão em indivíduos com alta complexidade, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão. Contudo, o efeito da complexidade do regime terapêutico sobre a baixa adesão perdeu significância estatística no modelo ajustado para autonomia na administração e na organização dos medicamentos.

A prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico encontrada no presente estudo é consistente com a larga amplitude descrita na literatura, que aponta que 8,2 (GEHI, ANIL K. et al., 2007) a 70,3% (MORRISON et al., 2015) dos indivíduos não aderem ao tratamento farmacológico. Destaca-se que a grande variabilidade encontrada na literatura pode ser explicada pelas diferentes populações investigadas, tipos de morbidades avaliadas, distintos instrumentos de avaliação e categorização da não adesão, ainda que o autorrelato tenha sido a forma de mensuração da adesão nesses estudos. Ainda, estudos têm apontado que a taxa de hospitalização é significativamente menor em indivíduos com alta adesão ao tratamento farmacológico (SOKOL et al., 2005; TUPPIN et al., 2010; PITTMAN et al., 2011). Nesse sentido, considerando que a população do presente estudo foi composta por indivíduos que hospitalizaram por CCSAP, seria esperado elevada prevalência de baixa adesão. Este achado pode refletir manejo inadequado das DCV e falta de uma rede de serviços que suporte as demandas surgidas e com um cuidado de saúde apropriado para cada indivíduo, indicando baixa resolutividade da atenção básica a saúde.

O instrumento utilizado permitiu avaliar a baixa adesão segundo os domínios regime, recordação e crença. Assim como nas demais pesquisas que utilizaram o BMQ (BEN;NEUMANN;MENGUE, 2012; TAVARES et al., 2013), os domínios recordação e regime tiveram uma maior prevalência de baixa adesão indicando o esquecimento e regime terapêutico como barreiras para adesão, já descrito em outros estudos (KARAKURT;KAŞIKÇI, 2012; MORRISON et al., 2015). No presente estudo o domínio crença foi de menor efeito sobre a baixa adesão ao tratamento farmacológico. Uma possível explicação para este achado é o fato dos medicamentos



utilizados para DCV produzirem melhoras perceptíveis nos sintomas clínicos como taquicardia, angina e outros que corroboram com a maior adesão ao tratamento neste domínio (KOLANDAIVELU et al., 2014).

Estudos disponíveis sobre a adesão aos medicamentos investigaram exposições relacionadas a doença e variáveis demográficas como preditores não modificáveis de adesão (KRONISH;YE, 2013). No presente estudo, entre os preditores avaliados, não possuir plano de saúde e referir cinco ou mais morbidades, associou-se positivamente com a baixa adesão ao tratamento, sinalizando os grupos mais vulneráveis e que necessitam de maior atenção quanto à adesão à medicação. Esses resultados são semelhantes a outro estudo nacional (TAVARES et al., 2013) e internacional (COHEN et al., 2012). É plausível pensar que os indivíduos que não possuem plano de saúde, acessem menos os serviços de saúde, com consequente, diminuição da adesão ao tratamento farmacológico, visto que o acesso e o vínculo aos serviços e profissionais de saúde geram maior conhecimento sobre a condição do indivíduo, o que pode contribuir para um melhor cumprimento da terapia medicamentosa (GIROTTI et al., 2013). Quanto ao número de doenças referidas, é provável que indivíduos com maior número de morbidades, também utilizem mais medicamentos, aumentando a complexidade do regime terapêutico e, por consequência, a probabilidade de baixa adesão ao tratamento farmacológico (MACKAY;MENSAH, 2004).

A associação entre alta complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico encontrada neste trabalho, foi investigada em outras pesquisas, apresentando resultados controversos. Em uma recente revisão sistemática apenas dois entre seis estudos, que avaliaram a complexidade do regime terapêutico, apresentaram associação com a baixa adesão ao tratamento farmacológico (WIMMER et al., 2017). Estes estudos, que não encontraram associação, sugerem que a alta complexidade do regime terapêutico pode melhorar o conhecimento do indivíduo e a forma que percebe e lida com a sua condição, motivando ele a aderir ao tratamento. Destaca-se que os estudos foram realizados com idosos em seus domicílios ou hospitalizados, sendo uma população com características sócio culturais diferentes (CONN;TAYLOR;KELLEY, 1991; GEORGE et al., 2006; CHOUDHRY et al., 2011; REMONDI;CABRERA;SOUZA, 2014).

Assim, no presente estudo, a associação encontrada pode indicar falhas no conhecimento e no gerenciamento do regime terapêutico, levando a baixa adesão ao

tratamento farmacológico. A abordagem multiprofissional deve ser enfatizada como uma estratégia relevante. Por exemplo, o acompanhamento farmacoterapêutico de indivíduos com alta complexidade do regime terapêutico, pode contribuir na identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos, como reações adversas, falha terapêutica e duplicidade medicamentosa, melhorando a percepção do indivíduo sobre o seu tratamento, refletindo na melhora da adesão ao tratamento farmacológico.

Alguns estudos sugerem, como estratégias para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico, diminuir o número de medicamentos prescritos e o número de administrações diárias (TAVARES et al., 2013; PEACOCK;KROUSEL-WOOD, 2017). Porém, diante do quadro multifatorial das DCV, essa ainda é uma meta a ser atingida. No presente estudo, após análises ajustadas para possíveis fatores de confusão, observou-se que o efeito da alta complexidade do regime terapêutico sobre a adesão ao tratamento farmacológico pode ser atenuado por meio da autonomia do indivíduo na administração e na organização dos seus medicamentos. Esse achado é corroborado por um estudo que concluiu que indivíduos que precisavam ser lembrados por um amigo ou familiar para tomar seus medicamentos apresentaram chance três vezes maior de não adesão quando comparados com que possuía autonomia para administrar seus medicamentos (KRIPALANI;GATTI;JACOBSON, 2010). Assim, este estudo aponta para outra estratégia de melhoria da adesão, a ampliação da autonomia do indivíduo na administração e na organização dos medicamentos como forma de minimizar o efeito da alta complexidade do regime terapêutico sobre a baixa adesão ao tratamento farmacológico.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Primeiro, refere-se à utilização de autorrelato para mensurar a adesão ao tratamento farmacológico e complexidade do regime terapêutico, estando sujeito a viés de memória, que pode levar a uma subestimação da baixa adesão e da complexidade, visto que o indivíduo pode não lembrar da forma correta como realmente realizou o tratamento (FARMER, 1999). Outro aspecto a ser considerado é a ausência de um consenso sobre o método ideal para avaliação de ambos e a variedade de métodos empregados na literatura que dificultam a comparação com outros estudos. Também, deve-se considerar que a previsão inicial da amostra não foi alcançada, entretanto, este fato, não influenciou o poder do estudo, sendo possível detectar associações com razões de prevalência menores do que o

estimado. Ainda, a amostra deste estudo foi composta por adultos que hospitalizaram por CCSAP, permitindo a generalização dos resultados para esta população. Apesar destas limitações, este estudo foi o primeiro a avaliar barreiras individuais e modificáveis, que podem ser aprimoradas na atenção básica, para atenuar o efeito da complexidade do regime terapêutico sobre a baixa adesão ao tratamento farmacológico.

Por fim, os resultados obtidos no presente estudo podem subsidiar medidas práticas que os sistemas de saúde podem incorporar ao seu processo de trabalho, dando destaque a melhoria da autonomia dos indivíduos para administração e organização dos seus medicamentos. A ampliação da autonomia, inclui entre outros fatores, melhorar as aptidões pessoais relacionadas com conhecimento, pensamento crítico e consciência, através do desenvolvimento pessoal e social. Assim, sugere-se como estratégia para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico, a educação em saúde, através práticas educativas, que visam o desenvolvimento da autonomia e da responsabilidade do indivíduo pelas decisões diárias que envolvem o seu cuidado com a saúde. Além disso, recomenda-se que os serviços de saúde, busquem ir além da simples responsabilidade de proporcionar serviços clínicos e médicos, mas sim, uma gestão compartilhada do cuidado entre o profissional de saúde e o indivíduo, a família e a comunidade, com a adoção de estratégias voltadas às necessidades individuais que promovam o uso racional dos medicamentos.

## Referências

ALFRADIQUE, M. E. et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP - Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1337-1349, 2009.

BATISTA, S. R. R. et al. Hospitalizações por condições cardiovasculares sensíveis à atenção primária em municípios goianos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 34-42, 2012.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 279-289, 2012.

BITTON, A. et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. **Am J Med**, v. 126, n. 4, p. 357, 2013.

BOWRY, A. D. et al. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. **J Gen Intern Med**, v. 26, n. 12, p. 1479-91, Dec 2011.

CHOUDHRY, N. K. et al. The Implications of Therapeutic Complexity on Adherence to Cardiovascular Medications. **Arch Intern Med**, Jan 10 2011.

COHEN, M. J. et al. Predictors of medication adherence postdischarge: the impact of patient age, insurance status, and prior adherence. **J Hosp Med**, v. 7, n. 6, p. 470-5, Jul-Aug 2012.

CONN, V. S.; TAYLOR, S. G.; KELLEY, S. Medication regimen complexity and adherence among older adults. **Image J Nurs Sch**, v. 23, n. 4, p. 231-5, Winter 1991.

FARMER, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clinical therapeutics**, v. 21, n. 6, p. 1074-1090, 1999.

FERREIRA, J. M.; GALATO, D.; MELO, A. C. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. **Pharmacy Practice**, v. 13, n. 4, p. 659, 2015.

GEHI, A. K. et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 16, p. 1798-1803, 2007.

GEHI, A. K. et al. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 16, p. 1798-803, Sep 10 2007.

GEORGE, J. et al. Medication regimen complexity and adherence in patients at risk of medication misadventure. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 36, n. 2, p. 99-102, 2006.

GIROTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1763-1772, 2013.

KARAKURT, P.; KAŞIKÇI, M. Factors affecting medication adherence in patients with hypertension. **Journal of Vascular Nursing**, v. 30, n. 4, p. 118-126, 2012.

KOLANDAIVELU, K. et al. Non-adherence to cardiovascular medications. **Eur Heart J**, Sep 28 2014.

KRIPALANI, S.; GATTI, M. E.; JACOBSON, T. A. Association of age, health literacy, and medication management strategies with cardiovascular medication adherence. **Patient Education and Counseling**, v. 81, n. 2, p. 177-181, 2010.

KRONISH, I. M.; YE, S. Adherence to Cardiovascular Medications: Lessons Learned and Future Directions. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 6, p. 590-600, 2013.

LABA, T. L. et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: A systematic review. **Int J Cardiol**, Feb 13 2013.

MACKAY, J.; MENSAH, G. A. **The atlas of heart disease and stroke**. Geneva: World Health Organization 2004.

MANSUR, A. D. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol** v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.

MORRISON, V. L. et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. **Value Health**, v. 18, n. 2, p. 206-16, Mar 2015.

PEACOCK, E.; KROUSEL-WOOD, M. Adherence to Antihypertensive Therapy. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 1, p. 229-245, 1// 2017.

PITTMAN, D. G. et al. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. **Am J Cardiol**, v. 107, n. 11, p. 1662-6, Jun 1 2011.

REMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. D. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 126-136, 2014.

SOKOL, M. C. et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. **Med Care**, v. 43, n. 6, p. 521-30, Jun 2005.

TAVARES, N. U. L. et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 1092-1101, 2013.

TUPPIN, P. et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. **Arch Cardiovasc Dis**, v. 103, n. 6-7, p. 363-75, Jun-Jul 2010.

WIMMER, B. C. et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. **J Am Geriatr Soc**, v. 65, n. 4, p. 747-753, Apr 2017.

**Tabela 1** Descrição da amostra de adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP). Santa Cruz do Sul, 2014-2015 (N=218)

<b>Variáveis*</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SÓCIO DEMOGRÁFICAS</b>		
<b>Sexo</b>		
Masculino	110	50,5
Feminino	108	49,5
<b>Faixa Etária</b>		
30-50	28	12,8
51-60	46	21,1
61-70	75	34,5
≥ 71	69	31,6
<b>Cor da pele</b>		
Branca	185	84,9
Não branca	33	15,1
<b>Escolaridade</b>		
0	48	22,1
1-4	68	31,2
5-8	74	33,9
9 ou mais	28	12,8
<b>Situação conjugal</b>		
Com companheiro	146	67,0
Sem companheiro	72	33,0
<b>Renda familiar mensal**</b>		
<1 SM	19	8,9
1 a 3 SM	137	64,3
3 a 5 SM	42	19,7
>5 SM	15	7,0
<b>Possui plano de saúde</b>		
Não	163	74,8
Sim	55	25,2
<b>COMPORTAMENTAIS</b>		
<b>Hábito de fumar</b>		
Não fumante	93	42,7
Ex-fumante	75	34,4
Fumante	50	22,9
<b>Consumo de álcool</b>		
Não ingere	154	70,6
<1 vez/semana	21	9,7
≥ 1 vezes/semana	43	19,7
<b>SAÚDE</b>		
<b>Autopercepção de saúde</b>		
Boa/ Muito boa/ Excelente	106	49,1
Regular/ Ruim	110	50,9
<b>Número de morbidades</b>		
1-2	53	25,0
3-4	88	41,5
5 ou mais	71	33,5
<b>FARMACOTERAPIA</b>		
<b>Polifarmácia (≥5 medicamentos)</b>		
Sim	103	52,5
Não	114	47,5

**Continuação Tabela 1**

<b>Variáveis*</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Forma de acesso</b>		
Ganha todos	47	21,6
Ganha ou compra parte	116	53,5
Compra todos	54	24,9
<b>Autoadministração de medicamentos</b>		
Sim	184	84,4
Não	34	15,6
<b>Necessidade de supervisão</b>		
Sim	73	33,5
Não	145	66,5
<b>Necessidade de auxílio</b>		
Sim	44	20,2
Não	174	79,8
<b>Autonomia na administração dos medicamentos***</b>		
Sim	144	66,1
Não	74	33,9
<b>Autonomia na organização dos medicamentos</b>		
Sim	143	34,4
Não	75	65,6
<b>Complexidade do regime terapêutico</b>		
Baixa	77	35,5
Média	72	33,2
Alta	68	31,3

\*Máximo ignorado= 7 Número de morbidades \*\*SM= salário mínimo nacional R\$ 937,00

\*\*\*Indivíduo que toma os medicamentos sozinho, não necessita de supervisão e auxílio de terceiros.

**Tabela 2** Prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico para cada domínio do *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), segundo variáveis sociodemográficas, comportamentais e de saúde entre adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP). Santa Cruz do Sul, 2014-2015 (N=218)

Variável*	Prevalência de Baixa adesão							
	BMQ		Domínio Regime		Domínio Crenças		Domínio Recordação	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Total</b>	<b>65,5</b>	<b>59,2-71,9</b>	<b>74,3</b>	<b>68,5-80,2</b>	<b>28,0</b>	<b>22,0-34,0</b>	<b>75,2</b>	<b>69,4-81,0</b>
<b>Sexo</b>		<b>0,965**</b>		<b>0,484**</b>		<b>0,947**</b>		<b>0,239**</b>
Masculino	65,4	56,6-75,5	76,4	68,3-84,4	28,2	19,6-36,7	71,8	63,3-80,4
Feminino	65,7	56,6-74,8	72,2	63,6-80,8	27,8	19,2-36,3	78,7	70,9-86,5
<b>Idade (anos)</b>		<b>0,191***</b>		<b>0,055***</b>		<b>0,608***</b>		<b>0,954***</b>
30-50	75,0	57,9-92,1	85,7	71,9-99,5	28,6	10,7-46,4	75,0	57,9-92,0
51-60	56,5	41,6-71,4	63,0	48,5-77,5	23,9	0,11-36,7	78,3	65,9-90,6
61-70	72,0	61,6-82,4	81,3	72,3-90,3	33,3	22,4-44,2	74,7	64,6-84,7
≥ 71	60,8	49,0-72,7	69,6	58,4-80,7	24,6	12,2-35,1	73,9	63,3-84,5
<b>Cor da pele</b>		<b>0,349**</b>		<b>0,821**</b>		<b>0,603**</b>		<b>0,024**</b>
Branca	64,3	57,4-71,3	74,6	68,3-80,9	28,6	22,1-35,2	72,4	65,9-78,9
Não branca	72,7	56,7-88,7	72,7	56,7-88,8	24,2	88,1-39,7	90,3	80,5-100,1
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		<b>0,654***</b>		<b>0,241***</b>		<b>0,905***</b>		<b>0,318***</b>
0	70,8	57,5-84,1	66,7	52,8-80,5	31,2	17,6-44,8	83,3	72,4-94,3
1-4	67,6	56,2-79,0	80,9	71,3-90,5	25,0	14,4-35,4	75,0	64,4-85,5
5-8	63,5	52,2-74,7	77,0	67,2-86,8	28,4	17,8-38,9	74,3	64,1-84,5
9 ou mais	57,1	37,6-76,7	65,3	45,4-83,2	28,6	10,7-46,4	64,3	45,4-83,2
<b>Situação conjugal</b>		<b>0,591**</b>		<b>0,248**</b>		<b>0,060**</b>		<b>0,540**</b>
Com companheiro	64,3	56,5-72,4	76,7	69,7-83,6	24,0	16,9-30,9	74,0	66,7-81,2
Sem companheiro	68,0	57,0-79,1	69,4	58,5-80,3	36,1	24,7-47,5	77,8	67,9-87,6
<b>Renda familiar mensal</b>		<b>0,200***</b>		<b>0,098***</b>		<b>0,332***</b>		<b>0,250***</b>
<1 SM****	78,9	58,7-99,1	78,9	58,7-99,1	26,3	4,5-48,1	89,5	74,7-104,6
1 a 3 SM	66,4	58,4-74,4	78,8	71,9-85,7	27,7	20,1-35,3	74,4	67,5-81,8
3 a 5 SM	69,0	54,5-83,6	66,7	54,7-81,5	38,1	22,8-53,4	76,2	62,7-86,6
>5 SM	40,0	11,9-68,1	40,0	11,9-68,1	13,3	6,1-32,8	73,3	47,9-98,7
<b>Plano de saúde</b>		<b>0,001**</b>		<b>0,305**</b>		<b>0,026**</b>		<b>0,002**</b>
Não	71,8	67,8-78,8	76,1	69,5-82,7	31,9	24,7-39,1	80,4	74,2-86,5
Sim	47,3	33,6-60,9	69,1	56,5-81,7	16,4	6,2-26,5	60,0	46,6-73,4
<b>Hábito de fumar</b>		<b>0,108**</b>		<b>0,262**</b>		<b>0,810**</b>		<b>0,158**</b>
Não fumante	58,0	47,8-68,3	68,8	59,2-78,4	26,9	17,7-36,0	69,9	60,4-79,4
Ex-fumante	65,6	63,1-83,6	80,0	68,5-91,5	26,0	13,4-38,6	74,0	61,4-86,6
Fumante	68,0	54,6-81,4	77,3	67,6-87,0	30,7	19,9-41,3	82,7	73,9-91,4
<b>Consumo de álcool</b>		<b>0,947***</b>		<b>0,451***</b>		<b>0,414***</b>		<b>0,587***</b>
Não ingere	64,9	57,3-72,6	72,1	64,9-79,2	29,2	21,9-36,5	76,0	69,1-82,8
<1 vez/semana	66,6	44,7-88,6	80,9	62,7-99,3	14,3	2,0-30,6	69,7	55,4-84,1
≥ 1 vezes/semana	67,4	52,8-82,3	79,1	66,4-91,7	30,2	15,9-44,5	80,9	62,6-99,3
<b>Autopercepção de saúde</b>		<b>0,629**</b>		<b>0,753**</b>		<b>0,177**</b>		<b>0,998**</b>
Boa/ Muito boa/ Excelente	64,1	45,7-73,4	73,6	65,0-82,1	23,6	15,4-31,8	75,5	67,1-83,8
Regular/ Ruim	67,3	58,4-76,2	75,4	67,3-83,6	31,8	22,9-40,7	75,4	67,3-83,6
<b>Número de morbidades</b>		<b>0,027***</b>		<b>0,270***</b>		<b>0,264***</b>		<b>0,022***</b>
1-2	49,0	35,1-62,9	67,9	54,9-80,9	20,7	9,4-32,0	58,5	44,8-72,2
3-4	68,2	58,3-78,1	72,7	63,2-82,2	26,1	16,8-35,5	79,5	70,9-88,1
5 ou mais	74,6	64,3-85,0	80,3	70,8-89,7	33,8	22,5-45,1	83,1	74,2-92,0

\*Máximo ignorado= 7 Número de morbidades \*\*Valor de p do teste x2 para heterogeneidade de proporções \*\*\*Valor de p do teste x2 para tendência linear \*\*\*\*SM= salário mínimo nacional R\$ 937,00 IC: Intervalo de confiança de 95%



**Tabela 3.** Prevalência de baixa adesão ao tratamento farmacológico para cada domínio do *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), segundo variáveis da farmacoterapia, entre adultos que hospitalizaram por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária (CCSAP). Santa Cruz do Sul, 2014-2015 (N=218)

Variável*	Prevalência de baixa adesão							
	BMQ		Domínio Regime		Domínio Crenças		Domínio Recordação	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Polifarmácia</b> (≥5 medicamentos)		<b>&lt;0,001**</b>		<b>0,019**</b>		<b>0,357**</b>		<b>&lt;0,001**</b>
Sim	78,6	70,6-86,7	81,5	73,9-89,1	31,1	21,9-40,1	86,4	79,7-93,1
Não	53,5	44,2-62,8	67,5	58,9-72,3	25,4	17,3-33,5	64,9	56,01-73,8
<b>Forma de acesso</b>		<b>0,704***</b>		<b>0,234***</b>		<b>0,073***</b>		<b>0,257***</b>
Ganha todos	72,3	59,1-85,6	78,7	66,6-90,9	21,3	9,1-33,4	89,4	67,9-83,8
Ganha ou compra parte	66,4	57,6-75,1	70,7	62,3-79,1	33,6	24,9-42,3	75,9	67,9-83,8
Compra todos	57,4	43,8-71,0	77,8	66,3-89,2	22,2	10,8-33,7	61,3	47,7-74,5
<b>Autoadministração de medicamentos</b>		<b>0,505**</b>		<b>0,589**</b>		<b>0,301**</b>		<b>0,295**</b>
Sim	64,7	57,7-71,6	75,0	68,7-81,3	26,6	20,2-33,1	73,9	67,5-80,3
Não	70,6	54,5-86,7	70,6	54,4-86,7	35,3	18,3-52,2	82,3	68,9-95,8
<b>Necessidade de supervisão</b>		<b>0,032**</b>		<b>0,805**</b>		<b>0,892**</b>		<b>0,001**</b>
Sim	75,3	65,2-85,5	75,3	62,2-85,5	27,4	16,9-37,8	89,0	81,7-96,4
Não	60,7	52,6-68,7	73,8	66,5-81,0	28,3	20,8-35,7	68,3	60,6-75,9
<b>Necessidade de auxílio</b>		<b>0,448**</b>		<b>0,907**</b>		<b>0,907**</b>		<b>0,257**</b>
Sim	70,4	56,4-84,5	75,0	61,6-88,3	27,3	13,6-40,9	81,8	69,9-93,7
Não	64,4	57,1-71,5	74,1	67,5-80,7	28,2	21,4-34,9	73,6	66,9-80,2
<b>Autonomia na administração dos medicamentos****</b>		<b>0,025**</b>		<b>0,741**</b>		<b>0,925**</b>		<b>0,001**</b>
Sim	60,4	52,3-68,5	73,6	66,3-80,9	28,4	17,8-38,9	68,0	60,36-75,7
Não	75,7	65,7-85,7	75,7	65,7-85,7	27,8	20,4-35,2	89,2	81,9-96,4
<b>Autonomia na organização dos medicamentos</b>		<b>0,003**</b>		<b>0,041**</b>		<b>0,056**</b>		<b>0,065**</b>
Sim	58,7	50,6-66,9	69,9	62,3-77,5	23,8	16,7-30,8	71,3	63,8-78,8
Não	78,7	69,2-88,1	82,7	73,9-91,4	36,0	24,9-47,1	82,7	73,9-91,4
<b>Complexidade do regime terapêutico</b>		<b>0,001***</b>		<b>0,372***</b>		<b>0,641***</b>		<b>&lt;0,001***</b>
Baixa	59,7	48,5-70,9	72,7	62,5-82,9	26,0	15,9-35,9	59,7	48,5-70,9
Média	56,9	45,2-68,6	70,8	60,1-81,6	29,2	18,4-39,9	72,2	61,6-82,8
Alta	80,9	71,3-90,5	79,4	69,5-89,3	29,4	18,3-40,5	95,6	90,58-100

\*Máximo ignorado= 1 para polifarmácia, Forma de acesso e complexidade do regime terapêutico. \*\*Valor de p do teste  $\chi^2$  para heterogeneidade de proporções \*\*\*Valor de p do teste  $\chi^2$  para tendência linear \*\*\*\* Indivíduo que toma os medicamentos sozinho, não necessita de supervisão e auxílio de terceiros. IC: Intervalo de confiança de 95%

**Tabela 4.** Associação entre complexidade do regime terapêutico e baixa adesão ao tratamento farmacológico conforme diversos modelos de ajuste.

Variáveis*	Modelo 1 RP (IC95%)	Modelo 2 RP (IC95%)	Modelo 3 RP (IC95%)	Modelo 4 RP (IC95%)	Modelo 5 RP (IC95%)
<b>Complexidade do regime terapêutico</b>	p <0,001 **	p=0,002	p=0,004	p=0,039	p=0,111
Baixa/média	1	1	1	1	1
Alta	1,38 (1,16 -1,66)	1,32 (1,11-1,58)	1,29 (1,08 – 1,55)	1,22 (1,01-1,47)	1,16 (0,96-1,40)
<b>Plano de saúde</b>					
Não		1	1	1	1
Sim		0,69 (0,51-0,93)	0,69(0,52-0,93)	0,71(0,53-0,94)	0,69(0,51-0,94)
<b>Hábito de fumar</b>					
Não fumante			1	1	1
Ex-fumante			1,12 (0,87-1,44)	1,11(0,87-1,44)	1,12(0,87-1,46)
Fumante			1,19 (0,97-1,49)	1,17(0,94-1,46)	1,15(0,93-1,44)
<b>Número de morbidades</b>					
0-2				1	1
3-4				1,30(0,95-1,77)	1,25(0,91-1,70)
5 ou mais				1,34(0,98-1,85)	1,24(0,90-1,72)
<b>Autonomia na organização dos medicamentos</b>					
Não					1
Sim					0,78 (0,62-0,98)
<b>Autonomia na administração dos medicamentos</b>					
Não					1
Sim					0,97 (0,77-1,21)

Modelo 1: efeito da complexidade sem ajuste; Modelo 2: modelo 1 + variáveis sociodemográficos; Modelo 3: modelo 2 + variáveis comportamentais; Modelo 4: modelo 3 + variáveis de saúde; Modelo 5: modelo 4 + variáveis da farmacoterapia. RP (IC95%): Razão de prevalência (Intervalo de confiança de 95%); \*variáveis associadas com o desfecho e com a exposição no nível de significância  $p \leq 0,2$ . \*\*Teste de Wald para heterogeneidade de proporções





**ANEXO A- ATESTADO EXAME DE QUALIFICAÇÃO**

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS  
Reconhecida pela Portaria Ministerial nº 453 de 21/11/83 - D.O.U. de 22/11/83  
Unidade de Apoio de Serviços Acadêmicos  
Gerência de Registros Acadêmicos

**ATESTADO**

ATESTO, para os devidos fins, conforme consta nos assentamentos da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS, que **ANA PAULA HELFER SCHNEIDER**, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - nível de Doutorado, realizou o exame de Qualificação do Projeto de Tese intitulado "*Fatores associados a não adesão ao tratamento farmacológico em pacientes que hospitalizam por Condições Cardiovasculares Sensíveis à Atenção Primária e seu impacto financeiro para o Sistema de Saúde*", sob orientação da Profª. Drª. Vera Maria Vieira Paniz, defendido no dia 30 de Junho de 2014.

ATESTO, ainda, que a banca examinadora foi constituída pela Profª. Drª. Noêmia Urruth Leão Tavares, pelo Prof. Dr. Euler Roberto Fernandes Manenti e pelo Prof. Dr. Juvenal Soares Dias da Costa.

São Leopoldo, 30 de Junho de 2014.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Eusébio Schneider', written over a horizontal line.

Eusébio Schneider

Gerente de Registros Acadêmicos

## ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

**Ana Paula Helfer Schneider**

---

**De:** em.draa.0.53734f.8b89d242@editorialmanager.com em nome de Drugs & Aging <em@editorialmanager.com>  
**Enviado em:** sexta-feira, 26 de maio de 2017 08:37  
**Para:** Ana Paula Helfer Schneider  
**Assunto:** DRAA-D-17-00120 - Submission Confirmation

**Sinalizador de acompanhamento:**

Acompanhar

**Status do sinalizador:**

Sinalizada

Dear M.D. Schneider,

Thank you for submitting your manuscript, "Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies", to Drugs & Aging

The submission id is: DRAA-D-17-00120

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://draa.edmgr.com/>

Your username is: anahelfer

Your password is: available at this link

[http://draa.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Ana+Paula&lastname=Schneider&email\\_address=aninhahelfer@yahoo.com.br](http://draa.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Ana+Paula&lastname=Schneider&email_address=aninhahelfer@yahoo.com.br)

With kind regards,

Journals Editorial Office DRAA  
Springer

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice)). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to [www.springer.com/oafunding](http://www.springer.com/oafunding).

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

## ANEXO C NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA DRUGS & AGING

01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

Medicine - Internal Medicine | Drugs &amp; Aging – incl. option to publish open access



www.springer.com

Internal Medicine Home > Medicine > Internal Medicine

SUBDISCIPLINES JOURNALS BOOKS SERIES TEXTBOOKS REFERENCE WORKS



### Drugs & Aging

Editor: David Williamson

ISSN: 1170-229X (print version)

ISSN: 1179-1909 (electronic version)

Journal no. 40266



RECOMMEND TO LIBRARIAN

ABOUT THIS JOURNAL EDITORIAL BOARD INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### Instructions for Authors

Please read these instructions in conjunction with the 'Additional Information for Authors' document.

This document, together with the Conflict of Interest form, can be found by following the 'Important Information for Authors

Link

#### TYPES OF PAPERS

##### Please note:

The word counts given below do not include the abstract, references, figure legends or table captions.

- Review Article - Word count up to 6000. Provides an authoritative, balanced, comprehensive, fully referenced and critical review of the literature.
- Current Opinion - Word count 1500 to 3000. Places an area in perspective given that it is of current international interest and a consensus has not yet been reached; therefore, the arguments presented may be controversial, but at the same time must be balanced and rational.
- Leading Article - Word count up to 3000. Provides a short, balanced overview of the current status of an emerging area.
- Therapy in Practice - Word count up to 4000. Provides a succinct, clinically orientated guide to the optimum management of the disease/disorder/situation which highlights practical, clinically relevant considerations and recommendations, rather than those of theoretical or academic interest. May include management 'flow charts' or treatment protocols where appropriate.

- Systematic Review - Word count up to 10,000. Collates all empirical evidence that fits pre-specified eligibility criteria to answer a specific research question. It uses explicit, systematic methods that are selected with a view to minimizing bias, thus providing reliable findings from which conclusions can be drawn and decisions made. Please follow the reporting guidelines of PRISMA.
- Original research - Drugs & Aging will consider studies with a strong link to clinical practice, such as clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, clinical trials (particularly well-designed, randomised studies), meta-analyses, outcomes research, and pharmaco-economic and pharmaco-epidemiological studies. All manuscripts are subject to peer review by international experts. Such papers can be submitted as either a full length report, entitled an Original Research Article (word count up to 6000) or a short report describing preliminary research, entitled a Short Communication (word count up to 3000).
- Letter to the Editor - Word count up to 1000. Comment on an article published recently in the journal; a response to the comments would normally be sought from the authors of the original article and published in the same issue, where possible.
- Editorial/Commentary - Word count up to 1500. A brief opinion piece on a current topic of high interest.

#### EDITORIAL PROCEDURE

**Internal Review by Editorial Staff:** The journal editor will perform an initial appraisal of each manuscript. If your paper has been peer reviewed by another journal as part of a prior submission, the journal editor will also assess any previous editorial/referee comments and how these have been dealt with as part of the appraisal process. If your manuscript is considered unsuitable for the journal to which it has been submitted, it may be assessed for suitability for publication in other Adis journals by appropriate editors. However, it will not be progressed to external peer review for an alternative journal without your permission.

**External Peer Review:** Peer reviewer identities are kept confidential, but author identities are known to the reviewers. Peer reviewers are asked to disclose potential conflicts of interests that may affect their ability to provide an unbiased review of an article. The majority of manuscripts will require some degree of revision following peer review before they can be accepted for publication. The final decision on acceptability for publication lies with the journal editor.

**Copy Editing:** All accepted manuscripts are copy edited. This process addresses general publishing considerations, such as layout of tables and figures, housestyle and clarity of expression. Authors will receive proofs following editing for their approval and sign off. It should be noted that the responsibility for checking the technical accuracy and consistency of data within the article rests with the authors.

#### MANUSCRIPT SUBMISSION

##### Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

##### Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting



01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

### Online Submission

Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

### TITLE PAGE

#### Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, and telephone number(s) of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

#### Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

### TEXT

#### Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

#### Headings

Please use the decimal system of headings with no more than three levels.

#### Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

#### Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data).

Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

#### Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

#### REFERENCES

##### Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

##### Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

##### • Journal article

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999;36:234–5.

##### • Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* 2000; doi:10.1007/s001090000086

##### • Book

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

##### • Book chapter

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. pp. 251–306.

##### • Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects*. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title\\_of\\_subordinate\\_document](http://www.rsc.org/dose/title_of_subordinate_document). Accessed 15 Jan 1999.

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 3 kB)

#### TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

- # For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- # Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- # Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

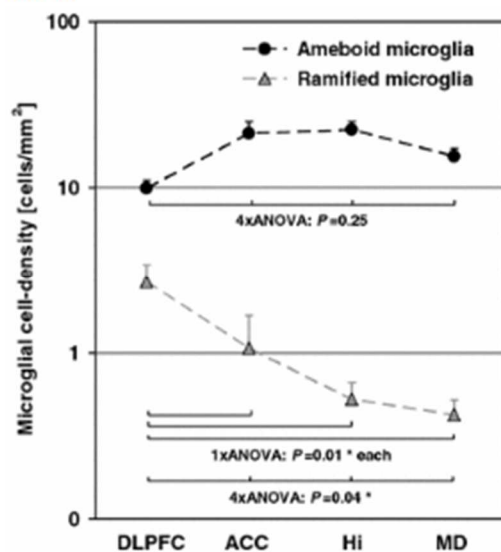
## ARTWORK

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

## Electronic Figure Submission

- # Supply all figures electronically.
- # Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- # For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- # Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- # Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

## Line Art

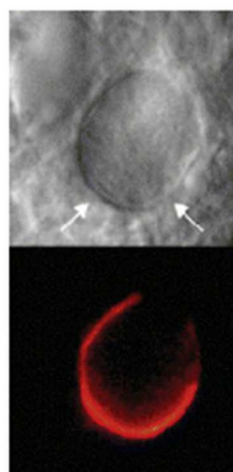


- # Definition: Black and white graphic with no shading.
- # Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- # All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- # Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- # Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

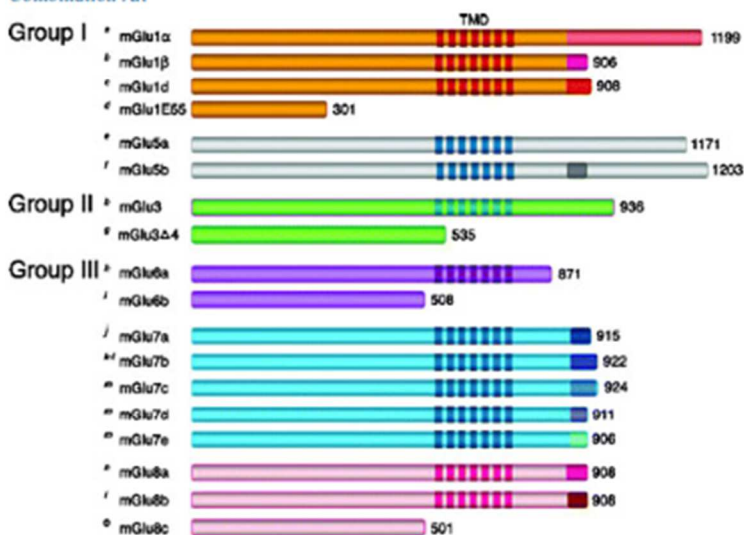
## Half-tone Art

Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.  
Half-tones should have a minimum resolution of 300 dpi.



#### Combination Art



Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.  
Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

#### Color Art

Color art is free of charge for print and online publication.  
Color illustrations should be submitted as RGB.

#### Figure Lettering

- # To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- # Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- # Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- # Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

- Do not include titles or captions within your illustrations.

### Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.  
 Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.  
 Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).  
 If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

### Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

### Figure Placement and Size

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.  
 For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.  
 For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

### Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

### Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (color-blind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

### ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data

repositories wherever possible.

### Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.  
Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.  
To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

### Audio, Video, and Animations

Aspect ratio: 16:9 or 4:3  
Maximum file size: 25 GB  
Minimum video duration: 1 sec  
Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

### Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.  
A collection of figures may also be combined in a PDF file.

### Spreadsheets

Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.  
If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

### Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .vrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

### Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

### Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.  
Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".  
Name the files consecutively, e.g. "ESM\_3.mpg", "ESM\_4.pdf".

### Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

### Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

### Accessibility

01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material  
Video files do not contain anything that flashes more than three times per second  
(so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

#### AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

#### Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

#### Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

#### Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

#### Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

#### Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

#### OPEN CHOICE

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Open Choice

#### Copyright and license term – CC BY-NC

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Find more about the license agreement

## SCIENTIFIC STYLE

- # Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- # Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.
- # Genus and species names should be in italics.
- # Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.
- # Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols, etc.:  
 Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities  
 Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative)  
 Bold for vectors, tensors, and matrices.

## ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- # The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- # The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling ("self-plagiarism")).
- # A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. "salami-publishing").
- # No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- # No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ("plagiarism"). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.  
**Important note:** the journal may use software to screen for plagiarism.
- # Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.
- # Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.
- # Authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission. Changes of authorship or in the order of authors are **not** accepted **after** acceptance of a manuscript.
- # Adding and/or deleting authors **at revision stage** may be justifiably warranted. A letter must accompany the revised manuscript to explain the role of the added



01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

and/or deleted author(s). Further documentation may be required to support your request.

- # Requests for addition or removal of authors as a result of authorship disputes after acceptance are honored after formal notification by the institute or independent body and/or when there is agreement between all authors.
- # Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential proprietary data is excluded.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note. Please note that retraction means that the paper is **maintained on the platform**, watermarked "retracted" and explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article. The author's institution may be informed.

#### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest  
 Research involving Human Participants and/or Animals  
 Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

#### DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Authors must disclose all relationships or interests that could influence or bias the work. Although an author may not feel there are conflicts, disclosure of relationships and interests affords a more transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of real or perceived conflicts of interests is a perspective to which the readers are entitled and is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

- # Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- # Honoraria for speaking at symposia
- # Financial support for attending symposia
- # Financial support for educational programs
- # Employment or consultation
- # Support from a project sponsor
- # Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- # Multiple affiliations
- # Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- # Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- # Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. **(Please note that each author should complete a disclosure form.)**

Please make sure to submit all Conflict of Interest disclosure forms together with the manuscript.

See below examples of disclosures:

**Funding:** This study was funded by X (grant number X).

**Conflict of Interest:** Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: Author A, Author B, and Author C declare that they have no conflict of interest.

#### RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS

##### 1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

**Ethical approval:** "All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards."

For retrospective studies, please add the following sentence:

"For this type of study formal consent is not required."

##### 2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

**Ethical approval:** "All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed."

If applicable (where such a committee exists): "All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted."

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

"This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors."

"This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors."

"This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors."

#### INFORMED CONSENT

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

**Informed consent:** "Informed consent was obtained from all individual participants included in the study."

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

"Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article."

#### ENGLISH LANGUAGE SUPPORT

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.

Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.

01/02/2017

Drugs &amp; Aging – Incl. option to publish open access

Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.

English language tutorial  
Nature Research Editing Service  
American Journal Experts

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

**READ THIS JOURNAL ON SPRINGERLINK**

[View Open Access Articles](#)  
[Online First Articles](#)  
[All Volumes & Issues](#)

**FOR AUTHORS AND EDITORS**

2015 Impact Factor **2.610**

[Aims and Scope](#)  
[Submit Online](#)  
[Open Choice - Your Way to Open Access](#)  
[Instructions for Authors](#)  
[Important Information for Authors](#)

**SERVICES FOR THE JOURNAL**

[Contacts](#)  
[Download Product Flyer](#)  
[Shipping Dates](#)

**ALERTS FOR THIS JOURNAL**

Get the table of contents of every new issue published in *Drugs & Aging*.

Your E-Mail Address

SUBMIT

Please send me information on new Springer publications in *Geriatrics/Gerontology*.