# Otimização da Adesão Terapêutica Pós-Alta Hospitalar de Pacientes com DCV: Ensaio Clínico Randomizado - Estudo Piloto

***Improving Post-Discharge Medication Adherence in Patients with CVD: A Pilot Randomized Trial***

*Alfredo D. Oliveira-Filho[1,2], Donald E. Morisky[4], Francisco A. Costa[3], Sara T. Pacheco[1], Sabrina F. Neves[1], Divaldo P. Lyra-Jr[2]*

*Universidade Federal de Alagoas[1], Maceió, AL; Universidade Federal de Sergipe[2], Aracaju, SE; Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas[3], Maceió, AL - Brasil; University of California Los Angeles[4], Los Angeles - EUA*

## Resumo

**Fundamento: Intervenções eficazes para melhorar a adesão à terapia medicamentosa são geralmente complexas e caras.**

**Objetivo: Avaliar o impacto de uma intervenção de baixo custo delineada para melhorar a adesão à medicação e desfechos clínicos em pacientes no pós-alta com DCV.**

**Método: Um ECR - estudo piloto foi realizado em um hospital-escola. A intervenção foi baseada na escala de adesão terapêutica de Morisky de quatro itens - MMAS-4. O desfecho primário medido foi a avaliação da adesão à medicação utilizando a MMAS de oito itens no momento da alta, 1 mês após a alta hospitalar, e a reavaliação 1 ano depois da alta. Outros resultados incluíram reinternação e as taxas de mortalidade.**

**Resultados: Foram randomizados 61 pacientes para grupos de intervenção (n = 30) e controle (n = 31). A idade média dos pacientes foi de 61 anos (DP 12,73), 52,5% eram do sexo masculino e 57,4% eram casados ou moravam com parceiro (a). O número médio de medicamentos prescritos por paciente foi de 4,5 (DP 3,3). A adesão à medicação foi correlacionada à intervenção (p = 0,04) e após 1 mês, 48,4% dos pacientes do grupo controle e 83,3% no grupo de intervenção foram considerados aderentes. No entanto, essa diferença diminuiu depois de 1 ano, quando a adesão foi de 34,8% e 60,9%, respectivamente. As taxas de readmissão e de mortalidade foram relacionadas à baixa adesão nos dois grupos.**

**Conclusão: A intervenção com base em um instrumento validado de auto-relato do paciente para avaliar a adesão é um método potencialmente eficaz para melhorar o comportamento aderente e pode ser usado com sucesso como uma ferramenta para orientar o aconselhamento da adesão na visita clínica. No entanto, um estudo maior é necessário para avaliar o real impacto da intervenção sobre esses desfechos. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):502-512)**

**Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Adesão à Medicação; Alta do Paciente; Sumários de Alta do Paciente Hospitalar; Ensaio Clínico Controlado Aleatório.**

## *Abstract*

***Background:*** *Effective interventions to improve medication adherence are usually complex and expensive.*

***Objective:*** *To assess the impact of a low-cost intervention designed to improve medication adherence and clinical outcomes in post-discharge patients with CVD.*

***Method:*** *A pilot RCT was conducted at a teaching hospital. Intervention was based on the four-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4). The primary outcome measure was medication adherence assessed using the eight-item MMAS at baseline, at 1 month post hospital discharge and re-assessed 1 year after hospital discharge. Other outcomes included readmission and mortality rates.*

***Results:*** *61 patients were randomized to intervention (n = 30) and control (n = 31) groups. The mean age of the patients was 61 years (SD 12.73), 52.5% were males, and 57.4% were married or living with a partner. Mean number of prescribed medications per patient was 4.5 (SD 3.3). Medication adherence was correlated to intervention (p = 0.04) and after 1 month, 48.4% of patients in the control group and 83.3% in the intervention group were considered adherent. However, this difference decreased after 1 year, when adherence was 34.8% and 60.9%, respectively. Readmission and mortality rates were related to low adherence in both groups.*

***Conclusion:*** *The intervention based on a validated patient self-report instrument for assessing adherence is a potentially effective method to improve adherent behavior and can be successfully used as a tool to guide adherence counseling in the clinical visit. However, a larger study is required to assess the real impact of intervention on these outcomes. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):502-512)*

***Keywords:*** *Cardiovascular Diseases; Medication Adherence; Patient Discharge; Patient Discharge Summaries; Randomized Controlled Trial.*

***Full texts in English - http://www.arquivosonline.com.br***

**Correspondência: Alfredo Dias de Oliveira Filho •**
Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins. CEP 57072-900, Maceió, AL - Brasil.
Email: alfredo.dias@pq.cnpq.br; adias1@hotmail.com
Artigo recebido em 29/01/14; revisado em 19/05/14; aceito em 29/05/14.

**DOI:** 10.5935/abc.20140151

Registro de Ensaio: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos RBR-26ydc3

## Introdução

A adesão à medicação pode ser definida como a medida do quanto os pacientes seguem as instruções para os tratamentos prescritos[1]. A adesão é um fator determinante de desfechos de alta qualidade, embora estudos indiquem que 20% a 50% dos pacientes – de todas as idades, sexo e coortes étnicas e com vários problemas de saúde – não tomam os seus medicamentos conforme prescritos[2,3]. Essa é uma preocupação crescente para os médicos e os sistemas de saúde por causa de evidências de que a não-adesão é prevalente e associada a resultados adversos e custos mais elevados de cuidados da saúde[4,5]. Em condições médicas crônicas, como hipertensão e diabetes, a não-adesão à medicação leva a piores desfechos do tratamento médico, maiores taxas de hospitalização e aumento de custos[6-8]. Mesmo após a internação, problemas de adesão podem persistir devido ao conhecimento insuficiente sobre o tratamento, a falta de compreensão ou complexidade excessiva[9,10].

Diversas intervenções foram testadas com o objetivo de melhorar a adesão do paciente. No entanto, apesar de vários tipos de intervenções demonstrarem eficácia na melhoria da adesão à medicação em condições médicas crônicas, poucas afetaram significativamente os resultados clínicos[11]. Uma revisão da Base de Dados Cochrane conclui que quase todas as intervenções eficazes para cuidados de longa duração eram complexas, incluindo combinações de cuidados mais convenientes, informações, lembretes, automonitorização, reforço, aconselhamento, terapia familiar, terapia psicológica, intervenção para crise, acompanhamento por telefone manual e cuidados de suporte. Até mesmo as intervenções mais eficazes não levaram a grandes melhorias na adesão e desfechos do tratamento[1].

Desenvolvemos nossa intervenção com base nas respostas dos pacientes às perguntas de um instrumento de auto-relato para avaliar a adesão aos medicamentos[12, 13]. Baseado em um estudo anterior[14], levantamos a hipótese de que essa intervenção de baixo custo melhoraria a adesão medida e reduziria as exacerbações que requerem atendimentos de emergência ou hospitalização. O presente estudo avaliou uma intervenção em pacientes pós-alta com DCV tomando medicamentos prescritos com o objetivo de melhorar a adesão à medicação e os resultados clínicos.

## Métodos

### Projeto

Foi realizado um estudo clínico controlado randomizado de um único centro, com pacientes alocados para intervenção ou para cuidados habituais entre outubro de 2010 e abril de 2011. A randomização dos pacientes levou em consideração a necessidade de garantir que os dois grupos do estudo não fossem significativamente diferentes nas 5 variáveis chave: idade, sexo, número de medicamentos por paciente, procedimento cirúrgico durante a internação e diagnóstico. A Figura 1 mostra o fluxo de pacientes durante o estudo.

### Cenário

Uma clínica cardiovascular de 300 leitos de um hospital escola privado urbano, na cidade de Maceió, Alagoas, Nordeste do Brasil.

### Recrutamento

Recrutamos e obtivemos o consentimento de pacientes que tiveram alta de uma clínica de doenças cardiovasculares e para os quais foram prescritos medicamentos anti-hipertensivos.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para intervenção breve ou cuidados habituais, e usamos uma abordagem de intenção de tratamento e, portanto, ignoramos alterações subsequentes nos regimes de tratamentos, interrupções de tratamento e término do tratamento.

### Coleta de Dados

Foi necessário estabelecer um ponto de equilíbrio entre a intervenção precoce e o tempo suficiente para que os participantes demonstrassem variação na adesão à medicação, assim, a nossa decisão foi avaliar a adesão basal e 1 mês após a alta hospitalar. Mais tarde, reavaliamos a adesão 1 ano após a alta hospitalar, bem como a readmissão e a taxa de mortalidade; ambas as medidas foram incluídas para correlacionar adesão e efetividade da intervenção. Portanto, os participantes que consentiram foram contatados por telefone por um entrevistador não médico e treinado em dois momentos: a) um mês após os eventos, quando foram convidados a responder à Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8)[15]; b) 1 ano após os eventos, quando foram convidados a preencher novamente a MMAS-8 e informar o número de internações relacionadas à DCV no ano de estudo. Os pacientes que foram randomizados para o grupo de intervenção foram contatados novamente por telefone no mesmo dia (+ 5 dias) da primeira aplicação da MMAS-8, durante o contato telefônico. As perguntas sobre os medicamentos foram discutidas com esses pacientes pelos farmacêuticos pesquisadores. As mortes foram confirmadas através de certidão de óbito. O estudo foi fechado 12 meses após o último paciente receber alta. Os pacientes que foram readmitidos no hospital do estudo durante o período de acompanhamento de 12 meses não receberam a intervenção novamente.

### Critérios de inclusão

Com o objetivo obter o máximo de inclusão, recrutamos todos os pacientes que tiveram um diagnóstico de alta de DCV e que faziam uso de medicamento anti-hipertensiva.

### Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos caso tivessem relatado o uso de qualquer método ou dispositivo para melhorar a adesão.

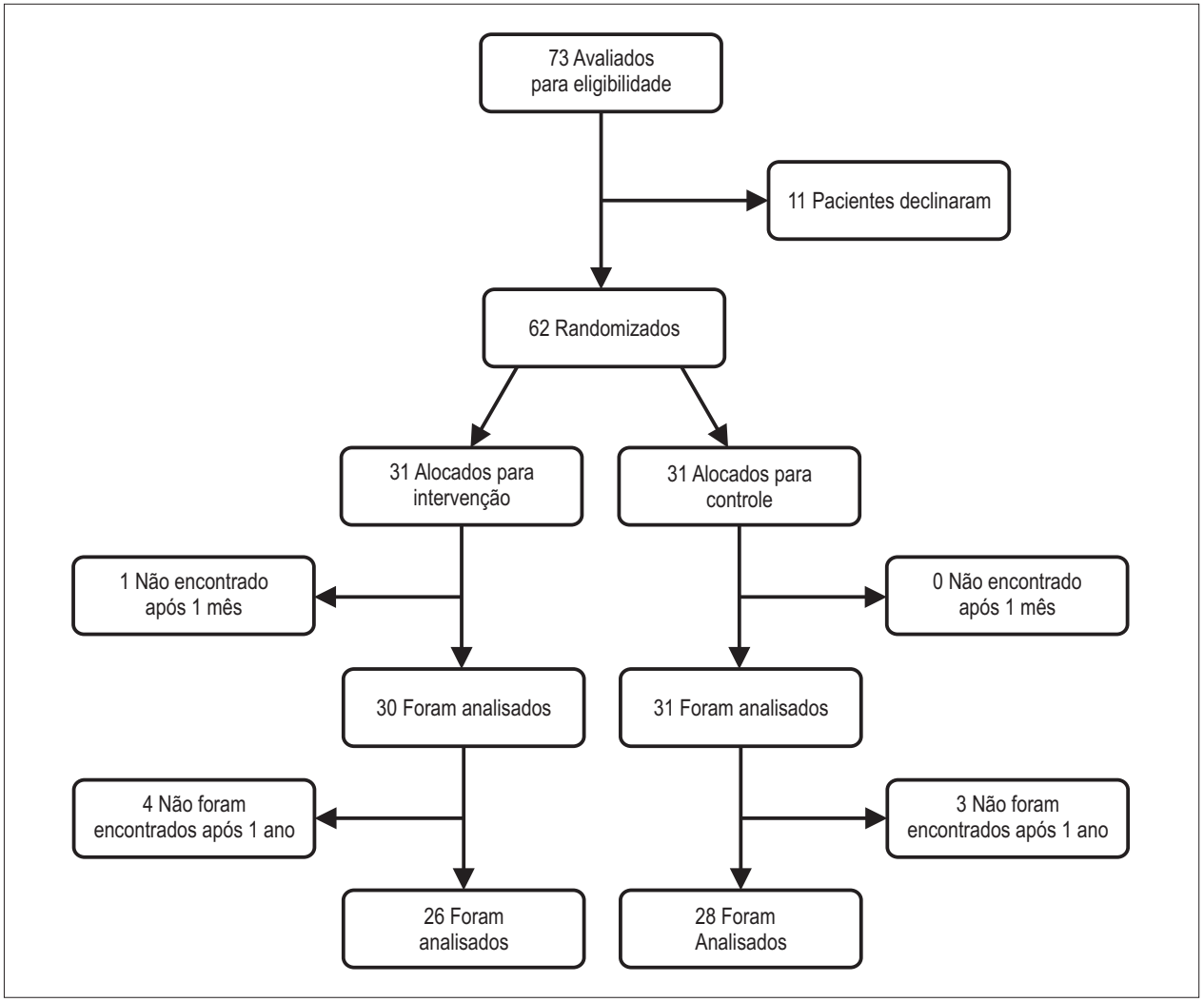


**Figura 1 –** *Diagrama de fluxo.*

### Aprovação Ética

O conselho de ética institucional da Universidade Federal de Alagoas aprovou o protocolo do estudo e o formulário de consentimento.

### Medindo a Adesão

A adesão à medicação – o desfecho primário na avaliação desse estudo – foi avaliada por telefone através da MMAS-8, uma escala de auto-relato de 8 itens para medir o comportamento de tomada de medicamentos, desenvolvida a partir de uma escala[15] de 4 itens previamente validada e complementada com itens adicionais, para melhor determinação dos obstáculos ao comportamento de adesão (Apêndices 1 e 2). Cada um dos 8 itens mede um comportamento específico de tomada de medicamentos, e não um determinante do comportamento de adesão. A nova escala foi determinada para obter-se uma maior confiabilidade em comparação com a escala de 4 itens ($a = 0,83$ *vs.* $a = 0,61$)[15]. As pontuações da MMAS podem variar de 0 a 8, e foram tricotomizadas anteriormente para os seguintes três níveis de adesão para facilitar o uso na prática clínica: alta adesão (pontuação, 8), adesão média (pontuação de 6 a < 8), e baixa adesão (pontuação < 6)[15]. Pesquisas anteriores revelaram que a nova escala está associada de forma significativa com o controle de pressão arterial em pacientes com hipertensão[15,16]. Em nosso estudo, foi utilizada uma versão validada em Português da MMAS-8[17]. Os pacientes foram considerados aderentes se tivessem uma pontuação igual a 8 (alta adesão)[16].

### Intervenção

Como a MMAS-4 mede a não-adesão usando 4 itens e identifica os dois tipos principais de não-adesão – não-adesão não intencional (que ocorre quando os pacientes desejam aderir aos medicamentos, mas são impedidos de tomá-los por alguma razão; é baseada no esquecimento e esclarecimento sobre o regime de tratamento médico e a não-adesão intencional) e não-adesão intencional (que ocorre quando os pacientes deliberadamente não tomam seus medicamentos; é baseada na interrupção da tomada de medicamento quando

**Apêndice 1 – Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-4)**

| | |
|---|---|
| 1. Você às vezes se esquece de tomar seus remédios para (nome da condição de saúde)? | Sim/Não |
| 2. Você tem problemas para se lembrar de tomar seus remédios para (nome da condição de saúde)? | Sim/Não |
| 3. Quando você se sente melhor, você às vezes para de tomar os seus remédios para (nome da condição de saúde)? | Sim/Não |
| 4. Quando se sente mal com os remédios para (nome da condição de saúde), você às vezes para de tomá-los? | Sim/Não |

**Apêndice 2 – Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8)**

| | |
|---|---|
| 1. Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para pressão? | Sim/Não |
| 2. Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para pressão alta? | Sim/Não |
| 3. Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médicoporque se sentia pior quando os tomava? | Sim/Não |
| 4. Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos? | Sim/Não |
| 5. Você tomou seus medicamentos para pressão alta ontem? | Sim/Não |
| 6. Quando sente que sua pressão está controlada, você às vezes para de tomarseus medicamentos? | Sim/Não |
| 7. Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para pressão alta? | Sim/Não |
| 8. Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios para pressão? | Nunca-Raramente/Uma vez ou outra/ Algumas vezes/Frequentemente/Sempre |

o paciente se sente melhor ou pior)[18,19], desenvolvemos a nossa intervenção com base na MMAS de 4 questões, que tem demonstrado ser preditiva da adesão aos medicamentos cardiovasculares e controle da pressão arterial, com o objetivo de prevenir o comportamento de não-adesão tanto intencional quanto não intencional, NAI e NANI, respectivamente.

Este protocolo consistiu de 2 partes distintas: instruções verbais centradas no paciente (para evitar NAI e NANI) e material escrito sobre os medicamentos prescritos (para evitar NANI). As intervenções para melhorar a adesão à medicação em doenças crônicas podem ser agrupadas por tipo[10,20,21], como indicado a seguir: (i) as intervenções *informativas* descrevem estratégias cognitivas projetadas principalmente para educar e motivar os pacientes por meio de instrução, com base no conceito de que os pacientes que compreendem a sua condição e seus tratamentos serão mais informados, emponderados, e propensos a segui-los (por exemplo: oral face-a-face, por telefone, por escrito, ou educação audiovisual face-a-face; aulas didáticas em grupo; e envio de material instrucional pelo correio – não incluindo lembretes ou pedidos de cumprimento); (II) intervenções *comportamentais* são estratégias para influenciar o comportamento através de modelagem, lembranças (sinais), ou gratificação do comportamento desejado (reforço); exemplos incluem o desenvolvimento de habilidades por um profissional de saúde, caixas de pílulas, calendários, mudança na embalagem, ou outras medidas com o objetivo de lembrar o paciente; mudanças no esquema de dosagem para simplificar o regime de tratamento ou adaptar o regime de tratamento à rotina diária do paciente (ou seja, reduzir suas exigências comportamentais); e recompensas e reforço (por exemplo, avaliação da adesão com *feedback* para o paciente); (III) Intervenções *familiares e sociais* envolvem estratégias de apoio social, seja pela família ou outro grupo (por exemplo, grupos de apoio e orientação familiar)[10]. Nossa intervenção combinada incluiu características das categorias I e II citadas previamente.

Os principais elementos do aconselhamento na alta hospitalar foram os seguintes: a) informações sobre o processo da doença / prognóstico; b) informações sobre medicamentos da alta (por exemplo, os objetivos terapêuticos; como monitorar o tratamento medicamentoso, especialmente as consequências da interrupção abrupta de tratamentos anti-hipertensivos e reações adversas a medicamentos que podem ser causas da interrupção, e como lidar com sistemas de dosagem imprecisos ou formas de dosagem não-usuais). Assuntos considerados críticos para o sucesso do tratamento foram discutidos com o paciente (Apêndice 3 – por favor consulte Arquivo adicional 2). Informações adicionais (por exemplo, posologia) foram escritas em um cartão de tratamento adaptado como um ímã de geladeira.

Os farmacêuticos pesquisadores foram previamente treinados na abordagem de aconselhamento de alta hospitalar durante 6 meses no cenário do estudo. A revisão melhorada dos medicamentos fornecida pelos farmacêuticos para os pacientes do grupo de intervenção no dia da alta consistiu em 9 passos, com duração total média de 32 minutos:

1. O médico confirma a alta hospitalar do paciente e envia a prescrição ambulatorial para análise do farmacêutico.
2. O farmacêutico transcreve os dados de registros médicos e prescrição para um formulário projetado especificamente para esse estudo.
3. O farmacêutico analisa os seguintes dados para cada medicamento: indicação, posologia e horário, duração do tratamento, método de uso, reações adversas, principais interações medicamentosas e de alimentos com medicamentos. Interações com medicamentos atuais ou outros problemas relacionados

**Apêndice 3 – Pontos para discussão com os pacientes e recomendações**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Questão da MMAS-4 | Você esquece de tomar os seus remédios? | Você tem problemas para se lembrar de tomar seus remédios? | Quando você se sente melhor, você às vezes para de tomar seus remédios? | Algumas vezes, quando você se sente mal ao tomar seus remédios, você para de tomá-los? |
| Meta específica | Otimizar a memorização para tomada dos medicamentos | Adaptar a posologia aos hábitos diários do paciente e abordar descuidos | Evitar a interrupção do tratamento quando se sentir melhor | Evitar a interrupção do tratamento quando se sentir melhor |
| | **Procedimento 1** | | **Procedimento 2** | **Procedimento 3** |
| | Fornecer um lembrete de fácil manuseio e identificar atividades diárias ou que o paciente faz regularmente por volta do(s) horário(s) em que deve tomar o(s) medicamentos(s) e explicar ao paciente que deve tomar os medicamentos nesse momento | | Explicar os princípios básicos da hipertensão e seu tratamento para o paciente em termos que ele ou ela possa entender. Explicar como o medicamento funciona de uma forma simples e quais são as consequências ou efeitos de cada medicamento se o paciente parar de tomá-lo | Ensinar ao paciente como monitorar os efeitos colaterais mais comuns do seu tratamento (taxas de abandono devido a efeitos colaterais devem ser investigadas). Apoiar e incentivar o paciente a relatar o problema ao médico |
| | **Informações sobre a classe terapêutica** | | | |
| Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, agentes betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio | Esses medicamentos atuam dilatando os vasos sanguíneos (e, em alguns casos*, reduzindo a contratilidade dos músculos cardíacos). Portanto pode demorar algumas semanas para que os efeitos da amlodipina e da losartana comecem a ser Percebidos | | | |
| | **Vinculando o medicamento à programação diária do paciente**[31] | | **Conseqüências da retirada do medicamento** | **Causas potenciais da retirada** |
| Anlodipino* | Horário ideal de tomada: na parte da manhã, na hora do café da manhã (há pouca evidência de que haja um momento ideal para tomar anlodipino uma vez ao dia; no entanto, o horário ideal parece ser de manhã). Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | | A retirada abrupta deste medicamento pode precipitar vasoespasmo coronariano, o que pode resultar em infarto do miocárdio | Edema periférico, fadiga, palpitação, dor de cabeça, dispepsia, náuseas |
| Atenolol* | Horário ideal de tomada: incerto. Pode ser tomado com alimentos (embora a presença de alimentos possa reduzir a biodisponibilidade do atenolol em 20%) | | Taquicardia, palpitações, sudorese excessiva, dor no peito, infarto, morte | Hipotensão, bradicardia, broncoespasmo, extremidades frias |
| Captopril | Horário ideal de tomada: incerto (embora haja algumas evidências de que a administração ao deitar seja uma opção efetiva para reduzir o risco cardiovascular). Deve ser tomado sem alimentos | | A retirada abrupta desse medicamento pode precipitar o rebote hipertensivo em pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica | Tosse seca, hipercalemia (especialmente se usado com espironolactona; os principais sintomas: palpitações e fraqueza muscular), hipotensão postural |
| Carvedilol* | Horário ideal de tomada: noite. Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | | Taquicardia, palpitações, sudorese excessiva, dor no peito, infarto, morte | Fadiga, hipotensão, diarreia, astenia, bradicardia, tonturas, edema |
| Enalapril | Horário ideal de tomada: noite. Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | | A retirada abrupta desses medicamentos pode precipitar rebote hipertensivo em pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica | Hipotensão, tosse seca |
| Losartana | Horário ideal de tomada: investigações ainda não conclusivas. Pode ser tomado com alimentos (uso concomitante da losartana e do suco de toranja pode resultar em aumento da meia-vida e diminuição da concentração do metabólito ativo) | | Há poucas evidências de efeito rebote ou de semelhante natureza após a interrupção abrupta da losartana | Tontura, diarréia, cansaço |
| | Informações sobre a classe terapêutica | | | |
| Diuréticos | Medicamentos dessa classe aumentam a perda de água através da inibição da reabsorção de íons sódio e cloreto nos rins. Ao tomar esses anti-hipertensivos, haverá um aumento da frequência urinária em grande parte devido ao aumento da perda de água. | | | |

## Continuação

| | Vinculando o medicamento à programação diária do paciente[31] | Conseqüências da retirada do medicamento | Causas potenciais da retirada |
|---|---|---|---|
| Hidroclorotiazida | Horário ideal de tomada: antes das 18:00 horas, de preferência na parte da manhã. Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | Se o uso de diuréticos for interrompido de repente em pacientes com ingestão normal de sódio, haverá retenção rebote de sódio e água (com consequente edema), porque os mecanismos compensatórios que mantêm o equilíbrio de sódio na presença de diuréticos continuam a agir por vários dias após a diurese ter sido interrompida | Hipocalemia (os sintomas incluem fraqueza muscular, mialgia e câibras musculares), Fraqueza |
| Furosemida | Horário ideal de tomada: não há diferença significativa em relação aos horários de tomada pela manhã e à noite. Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | | Hipocalemia (os sintomas incluem fraqueza muscular, mialgia e câibras musculares), hiperglicemia, hiponatremia (os sintomas incluem náuseas e vômitos, dor de cabeça, fadiga, perda de apetite) |
| Espironolactona | Horário ideal de tomada: não documentado. Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | Não há efeito rebote aparente após a suspensão abrupta do tratamento com espironolactona | Hipercalemia (principais sintomas: palpitações e fraqueza muscular) |
| | **Informações sobre a classe terapêutica** | | |
| Antiagregantes plaquetários | O tratamento com anticoagulantes impede a formação de coágulos nos vasos sanguíneos. Ele pode ser usado para prevenir ou tratar infartos e acidentes vasculares cerebrais | | |
| | **Vinculando o medicamento à programação diária do paciente[31]** | **Conseqüências da retirada do medicamento** | **Causas potenciais da retirada** |
| Ácido acetilsalicílico | Horário ideal de tomada: na parte da manhã e/ou à noite, com alimentos (administração de aspirina à hora de dormir diminui a elevação matinal da agregação plaquetária, enquanto mantém a mesma eficácia antiplaquetária durante as outras horas do dia, em comparação com a administração desse medicamento durante o dia) | A interrupção do tratamento com ácido acetilsalicílico pode estar associada com fatores de risco cardiovasculares tradicionais e trombose | Efeitos colaterais gastrointestinais (dor, dispepsia, indigestão), sangramento |
| Clopidogrel | Horário ideal de tomada: na parte da manhã e/ou à noite, com alimentos (administração de clopidogrel à hora de dormir diminui a elevação matinal da agregação plaquetária, enquanto mantém a mesma eficácia antiplaquetária durante as outras horas do dia, em comparação com a administração dessesmedicamento durante o dia) | A interrupção do clopidogrel está associada com rebote pró-trombótico e/ou resposta pró-inflamatória. Interrupção prematura do clopidogrel em pacientes que receberam stents farmacológicos é um claro fator de risco para trombose de stent. | Sangramento, efeitos colaterais gastrointestinais (dor, azia, indigestão, diarreia), erupção cutânea |
| | **Informações sobre a classe terapêutica** | | |
| **Hipolipemiantes** | Esses medicamentos são usados juntamente com uma dieta adequada para ajudar a reduzir o colesterol "ruim" e gorduras e aumentar o colesterol "bom" no sangue | | |
| | **Vinculando o medicamento à programação diária do paciente[31]** | **Conseqüências da retirada do medicamento** | **Causas potenciais da retirada** |
| Rosuvastatin | Tempo ideal de tomada: na parte da manhã ou à noite (há dados suficientes para apoiar a administração de sinvastatina à noite para se obter o efeito ideal; no entanto, a meia-vida de eliminação da rosuvastatina é significativamente mais longa e essa é provavelmente significativa na capacidade de tomá-la também na parte da manhã com alterações não significativas na redução de lipídios em comparação com a administração à noite). Pode ser tomado próximo ou durante a alimentação | A interrupção da estatina anula seu efeito benéfico em pacientes inicialmente responsivos à essa terapia e pode causar efeito rebote inflamatório | Dor muscular, fadiga e fraqueza, mialgia, perda cognitiva |

aos medicamentos são comunicados ao médico antes da alta. Os problemas comunicados levaram à adaptação/correção da prescrição.

4. O farmacêutico analisa os seguintes dados para cada paciente: diagnóstico, idade, sexo e medicamentos usados antes da internação.
5. Depois de analisar os dados do paciente, o farmacêutico destaca pontos críticos para o sucesso do tratamento após a alta hospitalar. (Apêndice 3)
6. As recomendações principais e regimes de tratamento são escritos em um cartão de tratamento adaptado como um ímã de geladeira.

7. Os assuntos considerados críticos para o sucesso do tratamento e os horários são discutidos com o paciente. Nessa etapa, o processo de saúde-doença também é discutido, bem como as medidas a serem tomadas em caso de esquecimento de uma dose. (Apêndice 3).
8. As instruções sobre o tratamento medicamentoso são verificadas com o paciente.
9. O cartão de tratamento é dado ao paciente, assim como um número de telefone para contato.

Os farmacêuticos pesquisadores também foram incentivados a minimizar a complexidade do regime de tratamento para os seus pacientes, identificando potenciais simplificações durante as avaliações das prescrições de alta hospitalar e discutindo essas mudanças com os médicos do hospital e pacientes.

A intervenção foi estabelecida para todos os medicamentos usados na alta hospitalar. No entanto, a adesão à medicação foi verificada apenas para os medicamentos anti-hipertensivos.

### Condição de controle

Os participantes do grupo controle receberam cuidados habituais do hospital e responderam as mesmas perguntas (do MMAS-8 e sobre eventos de readmissão) por telefone nos mesmos momentos que o grupo de intervenção. Além disso, eles foram visitados antes da alta por um membro da equipe de pesquisa-, para disfarçar a falta de intervenção a ser testada.

### Tamanho da Amostra

Estimou-se que uma amostra de, pelo menos, 19 pacientes em cada grupo forneceria 80% de poder para detectar uma diferença de 40%, com base na adesão basal e nos resultados de um estudo piloto realizado anteriormente sobre adesão à medicação, utilizando um teste t bilateral com nível $\alpha$ de 0.05[22]. Diferentemente, a diferença da adesão entre os grupos é geralmente pequena em estudos clínicos randomizados[1,10,21]. Contudo, não encontramos nenhum estudo que tenha incluído pacientes concorrentes pós-alta com DCV e MMAS como a medida de adesão, ou até mesmo estudos com uma intervenção baseada em sua própria ferramenta de avaliação. Acreditamos que esse mecanismo compartilhado leva a maiores pontuações de adesão no grupo de intervenção e consequentemente aumenta o tamanho do efeito.

### Análise Estatística

Comparações bivariadas entre os grupos foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado para proporções iguais (ou teste exato de Fisher) e relatadas como números e porcentagens. Variáveis contínuas normalmente distribuídas (determinadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) foram comparadas usando ANOVA e apresentadas como médias (desvio padrão). A análise de regressão logística *stepwise-backward* foi conduzida para determinar correlatos independentes da adesão à medicação. Essas análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). O pesquisador (SFN), responsável pela análise de dados de readmissão e de adesão foi cegado em relação ao grupo ao qual os pacientes foram randomizados.

A magnitude do efeito da intervenção (d de Cohen) foi calculada subtraindo-se a média da pontuação da MMAS-8 do grupo de controle da média da pontuação da MMAS-8 do grupo de intervenção e dividindo o resultado pelo desvio padrão agrupado[23]. Um d de Cohen de 0,5 indica, portanto, que a média do grupo de intervenção é maior que a metade de um desvio padrão da média do grupo de controle. Valores de d de 0,56 a 1,2 podem ser considerados como altos, 0,33 a 0,55 moderados, e 0 a 0,32 pequenos[23]. Essa medida é independente do método de medição de adesão utilizado, permitindo assim a comparação de diferentes intervenções em todos os estudos. Dessa forma, ela fornece mais informações do que um simples teste de significância comparando os resultados nos grupos de intervenção e de controle[10].

## Resultados

Dos 73 pacientes convidados a participar do estudo, 11 declinaram. Dos 62 pacientes randomizados (31 no grupo de intervenção e 31 no grupo controle), um paciente não foi encontrado após 1 mês e foi excluído das análises posteriores. Isso deixou 61 pacientes para avaliação. A Figura 1 mostra o fluxo de pacientes durante o estudo. Os grupos foram bem equilibrados com relação às características basais (Tabela 1). A idade média dos pacientes foi de 61 anos (DP 12,73), 52,5% eram do sexo masculino e 57,4% eram casados ou viviam com parceiro. O número médio de medicamentos prescritos por paciente foi de 4,5 (DP 3,3). Os medicamentos mais prescritos foram: aspirina (63,9%), atenolol (57,4), losartan (55,7), rosuvastatina (39,3), clopidogrel (32,8), amlodipina (21,3), carvedilol (19,7), espironolactona (18,0), furosemida (14,8), hidroclorotiazida (11,5), enalapril (8.2), captopril (6,6), digoxina (5.2), atorvastatina (3,3) e outros (29,5). Entre os medicamentos mais comumente prescritos (usado por mais de 10% dos pacientes) só o carvedilol e a hidroclorotiazida não foram estatisticamente, de maneira significativa, associados com a adesão ($p = 0,489$ e $p = 0,179$, respectivamente).

### Adesão Basal à Medicação

A adesão basal à medicação foi de 41,9% e 58,1% nos grupos de assistência habitual e de intervenção ($p = 0,710$).

### Adesão à Medicação após 1 Mês

A adesão à medicação melhorou entre a medida basal e os estudos de acompanhamento em ambos os grupos, 48,4% e 83,3% nos grupos de cuidados habituais e de intervenção, respectivamente, mas foi significativamente maior ($p = 0,004$) no grupo de intervenção (d de Cohen = 0,741). Fatores potenciais que podem afetar a adesão à medicação (por exemplo, sexo, idade, estado civil, número de medicamentos prescritos, se submeter à cirurgia durante a internação e diagnóstico principal) não foram relacionados com adesão à medicação após 1 mês. Na regressão logística, ter recebido a intervenção foi o único fator de risco significativo para a adesão à medicação.

**Tabela 1 – Características Basais dos Pacientes por Grupo**

| Característica | Grupo Intervenção (n = 30) | Grupo Controle (n = 31) | Valores de p |
|---|---|---|---|
| **Sexo, Nº (%)** | | | |
| Masculino | 16 (53,3) | 16 (51,6) | 0,90[a] |
| Feminino | 14 (46,7) | 15 (48,4) | |
| Idade, média (DP) | 60,93 (12,69) | 61,07 (12,99) | 0,96[b] |
| Casado ou vivendo com parceiro (a), Nº (%) | 18 (60,0) | 17 (54,8) | 0,36[a] |
| Nº de medicamentos prescritos na alta, média (DP) | 4,46 (1,72) | 4,5 (1,93) | 0,94[b] |
| Submetido à cirurgia durante a hospitalização, No (%) | 10 (33,3) | 9 (29,0) | 0,93[a] |
| **Diagnóstico principal, No, (%)** | | | |
| Hipertensão | 16 (53,3) | 15 (48,4) | 0,70[a] |
| Insuficiência cardíaca | 6 (20,0) | 8 (25,8) | |
| Doença arterial coronariana | 5 (16,7) | 7 (22,6) | |
| Diabetes mellitus | 7 (23,3) | 5 (16,1) | |
| Outros | 2 (6,7) | 0 | |

*Teste [a] Qui-quadrado, [b]ANOVA*

### Adesão à Medicação após 1 Ano

Os efeitos da intervenção diminuíram (p = 0,203) durante o período de 12 meses pós-intervenção de acompanhamento, em que a adesão à medicação foi de 34,8% e 60,9% para o grupo de controle e o grupo de intervenção, respectivamente (d de Cohen = 0,643).

### Readmissão e taxa de Mortalidade

O número de hospitalizações e mortes durante o estudo está resumido na Tabela 2. Dos 61 pacientes analisados após 1 mês, 7 foram perdidos durante o acompanhamento após 1 ano (4 intervenção e três controle). Dos 54 pacientes, 9 ([3 intervenção e 6 de controle], p = 0,27, teste exato de Fisher) morreram antes do final do período de acompanhamento de 12 meses; 8 pacientes morreram de sua doença de base e 1 de septicemia (grupo de intervenção). 20/54 pacientes (7/26 intervenção e 13/28 controle], p = 0,20, teste exato de Fisher) foram re-hospitalizados durante o curso do estudo. A principal causa de re-hospitalização foi a DCV (25 eventos), seguida por problemas respiratórios (2) e câncer (1). Para o grupo de intervenção, houve uma redução de 19,5% na re-hospitalização, embora isso não tenha sido significativo ao nível de 0,05. Pacientes aderentes de ambos os grupos tiveram taxas significativamente mais baixas de re-hospitalização e de mortalidade (p = 0,03 e p = 0,02, respectivamente). A taxa de mortalidade também foi influenciada pelo diagnóstico e pela presença de comorbidades.

## Discussão

Em 2001, Cooper et al. mostraram em uma revisão de 12 meta-análises que as intervenções educativas eram geralmente mal descritas, e não seguiam os modelos teóricos[24]. Revisões subsequentes encontraram poucas associações consistentes entre as características e a eficácia de intervenções para melhorar a adesão[1,10,20,21,25]. Kripalani e cols.[11] observaram que as intervenções comportamentais que reduziram as exigências de dosagem de terapias individuais consistentemente melhoraram a adesão; outras intervenções bem-sucedidas geralmente apresentavam múltiplos elementos fornecidos no decorrer do tempo. No entanto, nenhum destes estudos concentrou-se na adesão à medicação após a alta hospitalar. Em uma revisão da Base de Dados Cochrane[1], nenhuma evidência de diferença na adesão à medicação foi observada após dois planos de alta farmacêutica.

Em contraste com esses resultados, a nossa intervenção com base na MMAS-4 melhorou o escore de adesão à medicação após 1 mês. Além disso, o controle de potenciais fatores de confusão (por exemplo, idade, sexo, estado civil, número de medicamentos prescritos, se submeter à cirurgia durante a internação e diagnóstico principal) não influenciou os resultados. Esse efeito pode ocorrer por várias causas. Em primeiro lugar, utilizou-se uma medida do comportamento de tomada de medicamentos baseada no mesmo padrão de intervenção; embora a escala de oito itens tenha mostrado melhores propriedades psicométricas que a escala original de 4 itens[15], algumas questões são idênticas.

Em segundo lugar, apesar de 12 classes diferentes de medicamentos terem sido usadas pelos médicos dos pacientes, uma variedade limitada de medicamentos dentro dessas classes foi prescrita (principalmente aspirina, enalapril, losartan, clopidogrel e rosuvastatina). Tal adesão rigorosa às orientações médicas, embora levando a custos excessivos, nos permitiu concentrar os esforços em um número restrito de terapias.

**Tabela 2 – Resumo dos Desfechos após 12 Meses de Acompanhamento**

| | Valor (%) | | |
|---|---|---|---|
| Variável | Grupo Intervenção (n = 30) | Grupo Controle (n = 31) | Valores de p |
| Reinternações | 6 (20%) | 15 (48%) | 0,20 |
| Mortes | 3 (10%) | 6 (19%) | 0,43 |

Em terceiro lugar, a nossa intervenção foi centrada em temas considerados fundamentais para o sucesso do tratamento, e pode estar relacionada à uma pergunta da MMAS-8 comumente respondida incorretamente entre os pacientes não aderentes: "Alguma vez você já interrompeu ou parou de tomar seu(s) medicamento(s) sem informar o seu médico por que você se sentiu pior com a medicação?". Burnier[26] diz que parece que um regime de tratamento eficaz e conveniente, relativamente livre de efeitos colaterais, combinado com uma abordagem positiva e de apoio ao tratamento, produzirá, portanto, os melhores resultados em termos de facilitar a adesão e persistência com a terapia anti-hipertensiva[26]. Em nossa estudo, os médicos informaram que alguns pacientes voltaram ou entraram em contato com eles por telefone depois de um evento adverso do tratamento, para o qual eles foram avisados durante uma sessão de aconselhamento, ao invés de pararem de tomar a medicação.

Em quarto lugar, a presença um efeito de Hawthorne foi considerada e não deve ser ignorada; no entanto, os pacientes do grupo controle foram visitados por um membro da equipe de pesquisa a fim de disfarçar a falta de intervenção. Uma revisão sistemática realizada por Schlenk e cols.[21] observaram que, devido à natureza das intervenções, os investigadores não foram capazes de cegar os participantes e os intervencionistas para o grupo de teste, o que poderia produzir o efeito Hawthorne, de novidade, e efeitos do experimentador nos indivíduos do grupo de intervenção. Para fins práticos, os nossos pacientes foram cegados a respeito do tratamento utilizado.

Em quinto lugar, no estudo piloto observou-se que as sessões de aconselhamento mais longas (por exemplo, de 20 a 40 minutos) levavam alguns pacientes a recusar a continuação da intervenção. Assim, acreditamos que uma intervenção mais curta tende a ser mais abrangente e eficaz. Note-se também que a aceitabilidade da intervenção entre os pacientes foi elevada.

No entanto, o efeito positivo da intervenção diminuiu significativamente (p = 0,203) após 1 ano, o que pode ter ocorrido devido ao fato de que esse estudo não teve poder suficiente para detectar uma redução de 26% na adesão (d de Cohen = 0,643) como uma diferença significativa. Kripalani e cols.[11] afirmaram que muitos estudos similares foram relativamente pequenos e não tinham poder suficiente para detectar diferenças nos desfechos clínicos. Por outro lado, um grande tamanho de efeito – como previsto nesse estudo-piloto – não requer uma grande amostra e tanto a probabilidade de detectar a diferença quanto o poder são elevados. O tamanho da amostra de pelo menos 30 pacientes em cada grupo forneceria 80% de poder para detectar um aumento de 33,5% na adesão à medicação; e observou-se uma diferença de 35% após 1 mês. No entanto, como um estudo piloto, nosso estudo foi, de fato, de baixo poder para detectar as diferenças mais sutis na adesão em longo prazo e em outros desfechos.

Nosso estudo teve outras limitações. Por exemplo, a intervenção foi realizada por 2 farmacêuticos, o que limita a generalização dos nossos achados. Devido aos múltiplos componentes da intervenção (por exemplo, aconselhamento verbal baseado em NAI e NANI e materiais escritos) não poderíamos atribuir os efeitos da intervenção à um componente único. Embora os pacientes, prescritores e pesquisadores responsáveis pela análise dos dados do estudo fossem cegados em relação ao grupo, os farmacêuticos que realizaram a coleta de dados não o foram. Também tivemos informações limitadas sobre outros medicamentos utilizados durante o ano de acompanhamento. A própria intervenção foi limitada pela falta de contato permanente. Carter e cols.[27] sugerem que intervenções continuadas podem ser necessárias para manter altas as taxas de controle da pressão arterial, especialmente nos pacientes que perdem esse controle. E isso pode ser a causa do fato da intervenção não ter apresentado melhores resultados clínicos após 1 ano. Nesse ponto do tempo, pacientes aderentes de ambos os grupos tiveram taxas significativamente mais baixas de readmissão e mortalidade, e uma vez dissipado o efeito da intervenção sobre a adesão, acreditamos que a mesma intervenção, envolvendo contato permanente, pode influenciar positivamente esses resultados clínicos. Murray e cols.[28], por exemplo, elaboraram uma intervenção de 9 meses de múltiplos níveis para apoiar o manejo farmacoterapêutico em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e baixo nível de instrução em saúde e recursos limitados, com uma fase pós-estudo de 3 meses, melhorando a adesão aos tratamentos cardiovasculares cardiovasculares e diminuindo a utilização e custos dos cuidados de saúde[28]. Finalmente, 8 (11%) pacientes se recusaram a participar. Enquanto um paciente recusou-se a participar por causa da possibilidade de ser alocado ao grupo placebo, cinco pacientes afirmaram não ter tempo para participar e dois declararam-se ansiosos para voltar para casa. Embora isso tenha acontecido na fase de pré-randomização e não afete a validade interna, pode afetar a generalização de nosso estudo.

Embora a não-adesão aos medicamentos seja comum em pacientes com DCV, que podem estar menos propensos a tomar a medicação prescrita porque a hipertensão é assintomática,

muitos estudos têm descrito a associação entre a adesão à medicação e os resultados clínicos[7]. Uma meta-análise revelou que as chances de um bom controle da pressão arterial entre os pacientes aderentes aos medicamentos anti-hipertensivos, em comparação com aqueles não aderentes, foi de 3,44 [intervalo de confiança de 95% 1,6-7,37][25]. Apesar de não termos medido a pressão arterial, como parte do estudo, e não poder determinar a associação entre a adesão à medicação auto-relatada e o controle da pressão arterial, estudos anteriores demonstraram uma associação significativa entre o escore da MMAS-8 e controle da pressão arterial[15-17].

Nair e cols.[29] relatam que a adesão à medicação parece ser um comportamento padronizado estabelecido por meio da criação de uma rotina e um sistema de lembrete para tomar o medicamento. Além disso, o controle da hipertensão arterial – como uma das intervenções mais importantes para prevenir a doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e doença renal em estágio final – pode ser obtido através esforços contínuos no desenvolvimento de intervenções simples e viáveis para melhorar a adesão à medicação. Os achados de Gehi e cols.[30] sugerem que a adesão auto-relatada pode ser um método simples e fácil de identificar pacientes com risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença cardíaca coronariana. Da mesma forma, parece plausível que as intervenções destinadas a melhorar a adesão auto-relatada possam afetar positivamente os desfechos clínicos. Nossos resultados sugerem que os métodos de auto-relato para medir o comportamento de tomada de medicamentos, tais como a MMAS-4, podem ser integrados à visita clínica na qual o profissional da saúde interage com os pacientes na avaliação do comportamento de adesão e fornece um *feedback* imediato e aconselhamento de como os obstáculos – tais como esquecimentos, mal-entendidos - podem ser abordados, bem como proporcionar um reforço para o comportamento de boa adesão[31].

Apesar dos resultados animadores, precisamos examinar outros determinantes comportamentais que podem influenciar a adesão à medicação e os desfechos clínicos. Esses resultados precisam ser replicados usando uma estratégia multicêntrica, randomizada, e esse estudo já está sendo realizado em pacientes com doenças cardiovasculares crônicas.

## Conclusão

Com base nesses resultados, concluímos que uma breve intervenção baseada em uma ferramenta de auto-relato do paciente para avaliar a adesão à medicação é um método potencialmente eficaz para melhorar o comportamento aderente – que foi correlacionado, em nossa investigação, às readmissões e à taxa de mortalidade – na pós-alta de pacientes com DCV tomando os medicamentos prescritos. No entanto, um estudo maior é necessário para avaliar o real impacto da intervenção sobre esses resultados. Embora atualizada pela MMAS-8 como um método de pesquisa para avaliar a adesão à medicação, a MMAS-4 ainda pode ser usada como um guia para uma intervenção educativa no contexto clínico em que o profissional da saúde faz as perguntas intencionais e não intencionais de adesão para o paciente, e fornece orientação e aconselhamento ao paciente com base na sua resposta.

### Agradecimentos

Agradecemos a assistência prestada ao Hospital do Açúcar Hospital do Açúcar na implementação desse estudo de intervenção.

Essa pesquisa foi totalmente patrocinada pela Fundação de Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAP), sob número EFP00000889.

O conteúdo é de responsabilidade exclusiva de seus autores e não representam necessariamente as opiniões oficiais da FAPEAL ou do Hospital do Açúcar.

Agradecemos também a todos os pacientes que participaram desse estudo.

### Papel do Patrocinador

Os financiadores não tiveram nenhum papel na concepção e realização do estudo; na coleta, gestão, análise e interpretação dos dados; ou na elaboração, revisão ou aprovação do manuscrito.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Lyra-Jr DP; Obtenção de dados: Pacheco ST; Análise e interpretação dos dados: Oliveira-Filho AD, Costa FA, Neves SF; Análise estatística: Neves SF; Obtenção de financiamento: Oliveira-Filho AD; Redação do manuscrito: Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Pacheco ST, Neves SF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Costa FA, Lyra-Jr DP.

**Potencial conflito de interesse**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

**Fontes de financiamento**

O presente estudo foi financiado pela FAPEAL.

**Vinculação acadêmica**

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Alfredo D. Oliveira-Filho pela Universidade Federal de Sergipe.

## Referências

1. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD000011.
2. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42(3):200-9.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.
4. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. Pharmacotherapy. 2006;26(8):1157-64.
5. Murray MD, Tu W, Wu J, Morrow D, Smith F, Brater DC. Factors associated with exacerbation of heart failure include treatment adherence and health literacy skills. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(6):651-8.
6. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care. 2005;43(6):521-30.
7. 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. Eur Heart J. 2013;34(38):2940-8.
8. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119(23):3028-35.
9. Garcia-Caballos M, Ramos-Diaz F, Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. Age Ageing. 2010;39(4):430-8.
10. Harris CM, Sridharan A, Landis R, Howell E, Wright S. What happens to the medication regimens of older adults during and after an acute hospitalization? J Patient Saf. 2013;9(3):150-3.
11. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med. 2007;167(6):540-50.
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
13. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. Health Educ Q. 1990;17(3):253-67.
14. Andrade TN, Jabbur-Lopes MO, Oliveira-Filho AD, Chen TF, Lyra-Jr DP. Evaluation of pharmaceutical counseling after hospital discharge of post-surgery patients. Lat Am J Pharm. 2011;20(1):107-11.
15. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348-54.
16. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Lyra Junior DP. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. Arq Bras Cardiol. 2012;99(1):649-58.
17. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Junior. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. Res Social Adm Pharm. 2014;10(3):554-61.
18. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. Ann Pharmacother. 2005;39(7-8):1198-203.
19. Unni EJ, Farris KB. Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults. Patient Educ Couns. 2011;83(2):265-8.
20. Laba TL, Bleasel J, Brien JA, Cass A, Howard K, Peiris D, et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: a systematic review. Int J Cardiol. 2013;167(6):2430-40.
21. Schlenk EA, Bernardo LM, Organist LA, Klem ML, Engberg S. Optimizing medication adherence in older patients: a systematic review. J Clin Outcomes Manag. 2008;15(12):595-606.
22. Oliveira-Filho AD, Pacheco ST, Neves SJ, Gama DP, Costa Lyra Jr DP . Otimização da adesão terapêutica pós-alta hospitalar de pacientes com doenças cardiovasculares crônicas: resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado. In: Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. (Org.). Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit. Brasília: MS; 2011. p. 82-92.
23. Lipsey MW, Wilson DB. The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment: confirmation from meta-analysis. Am Psychol. 1993;48(12):1181-209.
24. Cooper H, Booth K, Fear S, Gill G. Chronic disease patient education: lessons from meta-analyses. Patient Educ Couns. 2001;44(2):107-17.
25. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. Med Care. 2002;40(9):794-811.
26. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. Am J Hypertens. 2006;19(11):1190-6.
27. Carter BL, Doucette WR, Franciscus CL, Ardery G, Kluesner KM, Chrischilles EA. Deterioration of blood pressure control after discontinuation of a physician-pharmacist collaborative intervention. Pharmacotherapy. 2010;30(3):228-35.
28. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(10):714-25.
29. Nair KV, Belletti DA, Doyle JJ, Allen RR, McQueen RB, Saseen JJ, et al. Understanding barriers to medication adherence in the hypertensive population by evaluating responses to a telephone survey. Patient Prefer Adherence. 2011;5:195-206.
30. 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.
31. Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, Zeng S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. Int J Clin Pract. 2008;62(10):1560-71.