

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ADESÃO À FARMACOTERAPIA EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL: *OVERVIEW* DE REVISÕES
SISTEMÁTICAS**

Aline de Jesus Santos

SÃO CRISTÓVÃO (SE)
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ADESÃO À FARMACOTERAPIA EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL: *OVERVIEW* DE REVISÕES
SISTEMÁTICAS**

Aline de Jesus Santos

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Francilene Amaral da
Silva.

SÃO CRISTÓVÃO (SE)

2017

Aline de Jesus Santos

**ADESÃO À FARMACOTERAPIA EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL: *OVERVIEW* DE REVISÕES
SISTEMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 22/02/2017

Orientador: Prof. Dr. Francilene da Silva Amaral

Examinador 1: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva



Examinador 2: Prof. Dr. Fernando Fernandes-Llimós

PARECER

AGRADECIMENTOS

Finalizo mais uma etapa da minha vida e essa conquista é parte da contribuição de várias pessoas quero assim agradecer a todos que se fizeram presentes em minha vida ao longo desse caminho pessoal e profissional.

A Deus pela sua presença em todos os instantes, por guiar minhas decisões e por me conceder força e sabedoria para seguir em frente me fazendo perseverar na caminhada da vida.

À minha (Lucivânia) e a paião (Erinaldo), por me ensinarem a levantar a cabeça e nunca desistir dos meus sonhos, por todo amor e ensinamentos, por me estimular, aconselhar e apoiar em todos os momentos, por comemorar as minhas vitórias e por acreditar e sonhar junto comigo.

Aos meus irmãos (Edilúcia, Eliana e Ednaldo) e a meu cunhado (Marcos Leandro) que acompanharam de perto não somente a minha dedicação ao mestrado, mas também toda a minha vida. E que muitas vezes ajudaram-me a recompor minhas forças e acreditar que tudo daria certo.

Aos meus padrinhos Ataíde e Luciene por estarem sempre ao meu lado torcendo, incentivando e apoiando-me nos piores e melhores momentos e por comemorarem as alegrias comigo.

A minha vizinha (Maria José) por todo carinho, amor, cuidado e preocupação.

Aos meus tios e primos, por me incentivarem e me apoiarem, me ensinando a ter coragem e perseverança para prosseguir apesar dos obstáculos.

Aos meus amigos da graduação Marlange, Thiago, Kelven, Nayara, Rafael, Tatiane e Wesley por todo carinho e amparo, por todos os momentos que passamos juntos e por me darem forças e me encorajarem a persistir de cabeça erguida independente das dificuldades.

A minha orientadora professora Francilene Amaral da Silva pela oportunidade, incentivo, confiança, por todos os ensinamentos e por abraçar esse projeto junto comigo.

A Carlos Adriano, Anderson Leite e Paulo Henrique, por todo o apoio, amizade e pela ajuda em muitos momentos desse trabalho.

Aos demais amigos e colegas do laboratório, Adriana, Luiza, Tamires, Fernando e

Alex pelas colaborações, trocas de experiências, vivências e amizades construídas.

Aos colegas do mestrado Rafaela, Guilherme, Dalmare, Amenildes, Fábio, Aline e Amanda por compartilharem comigo os prazeres e as dificuldades do início desta jornada.

Ao professor Wellington Barros da Silva pessoa formidável, que me acolheu e me deu oportunidade de fazer pesquisa ainda na graduação, que conduziu suas orientações com ética e dedicação, respeitando o meu tempo, as minhas ideias e o meu jeito de ser, fazendo-me crescer sabiamente e pelas contribuições valiosas em todas as etapas desse trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Farmácia e do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe, por contribuírem com a minha formação.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Por fim, esse é o momento de eternizar agradecimentos a todos que estiveram comigo durante essa etapa, aos que me ajudaram ou simplesmente torceram pelo meu sucesso. A todos o meu muito obrigada!

RESUMO

INTRODUÇÃO: As crescentes taxas de morbimortalidade ocasionadas pela hipertensão arterial e os gastos gerados em saúde têm constituído um grave problema de saúde pública. A adesão ao tratamento é fundamental para contornar este problema. Há uma grande quantidade de estudos acerca do tema, mas raramente todos os pontos relevantes e as potenciais intervenções para a situação são abordadas numa única revisão sistemática, deixando uma lacuna para as decisões na prática clínica, o que justifica a importância da elaboração de uma *overview* capaz de compilar as informações de revisões relevantes sobre adesão a farmacoterapia em pacientes hipertensos.

METODOLOGIA: O delineamento da pesquisa está de acordo com a declaração PRISMA. A amostra é composta por revisões sistemáticas que abordam a adesão de pacientes hipertensos ao tratamento. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados COCHRANE, LILACS, PubMed/Medline, SCOPUS, Web of Science e a avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio do instrumento AMSTAR.

RESULTADOS: Foram identificados inicialmente 1,094 registros sobre o tema nas respectivas bases de dados, sendo que ao final do processo de seleção, 17 revisões sistemáticas preencheram os critérios de inclusão nessa pesquisa. A qualidade das revisões sistemáticas variou de baixa (3 pontos) a alta (10 pontos), de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade AMSTAR. O número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas variou de 6 a 101, com uma média de 36 estudos por revisão sistemática, fornecendo um total de 612 estudos primários incluídos na *overview*. As metodologias mais utilizadas para mensurar a adesão foram o autorrelato, a contagem de comprimidos e o monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS). As intervenções foram mais efetivas em mulheres, idosos e moderada em pacientes de alto status socioeconômico. Foram mais eficazes no aumento da adesão aos medicamentos anti-hipertensivos e controle da pressão arterial as intervenções multifatoriais ou complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias e que são realizadas ao longo de vários dias.

CONCLUSÕES: Foram identificadas várias fontes de heterogeneidades nas revisões sistemáticas e metanálises sobre adesão dos pacientes hipertensos ao tratamento, demonstrando assim a necessidade de criação de critérios de qualidade específicos para estudos que avaliam a adesão. Nenhum método descrito na literatura pode ser considerado o padrão-ouro para avaliação da adesão ao tratamento em pacientes hipertensos e não existe uma única intervenção que possa ser considerada como a melhor opção para melhorar a adesão ao tratamento de hipertensos. Devido a complexidade do processo de adesão é necessário que o profissional de saúde conheça as características individuais dos pacientes e que formule intervenções específicas de acordo com a necessidade de cada indivíduo.

Palavras-chave: Adesão à farmacoterapia. Hipertensão arterial. Revisão sistemática. *Overview*.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Increasing morbidity and mortality rates caused by arterial hypertension and health care expenditures have been a serious public health problem. Adherence to treatment is critical to overcome this problem. There are a large number of studies on the subject, but rarely all relevant points and potential interventions for the situation are addressed in a single systematic review, leaving a gap for decisions in clinical practice. So this justifies the importance of elaborating an *overview* able to compile information from relevant reviews on adherence to pharmacotherapy in hypertensive patients.

METHODOLOGY: The research design is in accordance with the definitions reported in the PRISMA statement. The sample is composed of systematic reviews that address the adherence of hypertensive patients to the treatment. The search for the studies was carried out in the databases COCHRANE, LILACS, PubMed / Medline, SCOPUS, Web of Science and the evaluation of the methodological quality of the studies was evaluated through the AMSTAR instrument.

RESULTS: A total of 1,094 records were identified on the subject in the respective databases. At the end of the selection process, 17 systematic reviews fulfilled the inclusion criteria in this study. The quality of the systematic reviews ranged from low (3 points) to high (10 points), according to the AMSTAR quality assessment instrument. The number of studies included in the systematic reviews ranged from 6 to 101, with an average of 36 studies per systematic review, providing a total of 612 primary studies included in the overview. The most used methodologies to measure adherence were self-report, pill count and electronic medication monitoring (MEMS). Interventions were more effective in women, elderly and moderate in patients with high socioeconomic status. And increased adherence to antihypertensive drugs and blood pressure control were more effective in multifactorial or complex interventions, including combinations of different strategies, which are performed over several days.

CONCLUSIONS: Several sources of heterogeneity were identified in the systematic reviews and meta-analysis on the adherence of hypertensive patients to treatment, thus demonstrating that there is a need to create specific quality criteria for studies that evaluated adherence. In addition, no method described in the literature can be considered the gold standard for assessing adherence to treatment in hypertensive patients and there is no single intervention that can be considered as the best option to improve adherence to the treatment of hypertensive patients. Due to the complexity of the adhesion process, it is necessary for the health professional to know the individual characteristics of the patients and to formulate specific interventions according to the needs of each individual.

Keywords: Adherence to pharmacotherapy. Arterial hypertension. Systematic review. Overview.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características das Revisões Sistemáticas Incluídas.....	44
Tabela 2 Qualidade AMSTAR das Revisões Sistemáticas.....	46
Tabela 3 Métodos de avaliação da adesão identificados nas revisões sistemáticas	50
Tabela 4 Estudos que abordaram fatores que influenciam a não adesão.....	54
Tabela 5 Revisões sistemáticas sobre intervenções para melhorar a adesão	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- As Cinco dimensões da adesão.....	25
Figura 2- Taxa de mortalidade no Brasil por doença cardiovascular.....	36
Figura 3-Fluxograma da seleção progressiva do estudo adaptado do Prisma.....	42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Bases históricas e conceituais da adesão terapêutica.....	13
2.2. Não adesão intencional e não adesão não intencional.....	15
2.3. Fatores Preditivos de não adesão.....	16
2.3.1. Fatores relacionados com o paciente	16
2.3.2. Fatores relacionados com a doença	17
2.3.3. Fatores relacionados com o tratamento	18
2.3.4. Fatores relacionados com o sistema de saúde	19
2.3.5. Fatores socioeconômicos.....	19
2.4. Impacto da não adesã.....	20
2.5. Métodos de Mensuração da Adesão.....	21
2.5.1. Métodos Indiretos	21
2.5.2. Métodos Diretos.....	24
2.6. Hipertensão Arterial Sistêmica.....	25
2.6.1. Adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica	27
3. OBJETIVOS	29
3.1. Objetivo geral.....	29
3.2. Objetivos específicos.....	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1. Registro do protocolo.....	30
4.2. Critérios de Elegibilidad.....	30
4.3. Estratégia de Busca.....	30
4.4. Seleção de estudos.....	31
4.5. Dados extraído.....	31
4.6. Resultados de interesse.....	31
4.7. Avaliação da qualidade metodológic.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
5.1. Qualidade das Revisões Sistemáticas.....	37

5.2. Limitações.....	38
5.3. Métodos de avaliação da adesão.....	38
5.4. Fatores que influenciam a não adesão.....	43
5.5. Intervenções para melhorar a adesão.....	46
6. CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	69
Apêndice A: Características das Revisões sistemáticas incluídas.....	69
Apêndice B: Referências das Revisões Sistemáticas incluídas.....	79
Apêndice C: Revisões Sistemáticas excluídas da <i>Overview</i> e os motivos da exclusão.....	81
Apêndice D: Referências das Revisões Sistemáticas excluídas da <i>Overview</i>	82
Apêndice E: Registro do Protocolo da <i>Overview</i> no PROSPERO.....	87

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante problema de saúde pública mundial. Esta enfermidade é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e está associado com diminuição da qualidade de vida e aumento na probabilidade de complicações de saúde¹. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo a pressão arterial elevada causa 7,5 milhões de mortes, cerca de 12,8% do total de todas as mortes².

Apesar do desenvolvimento de muitas drogas anti-hipertensivas eficazes, dois terços dos hipertensos não seguem qualquer tipo de tratamento ou o utiliza inadequadamente. Além disso, um grande número de hipertensos permanece sem diagnóstico³. Entre aqueles com diagnóstico, a baixa adesão ao tratamento prescrito é uma das principais causas que dificulta o controle da pressão arterial^{4,5}. Lagi et al. (2006)⁶ salientam que a baixa adesão os medicamentos permanece largamente subdiagnosticada e pode contribuir com a falta de resposta ao tratamento desta síndrome.

A adesão ao tratamento é definida como “envolvimento ativo, voluntário e colaborativo, do paciente em um comportamento mutuamente aceitável para produzir um resultado terapêutico”⁷, que inclui o seguimento de uma dieta adequada e mudanças no estilo de vida. Existem diferentes métodos para avaliar a adesão à farmacoterapia (diretos e indiretos) entretanto essa mensuração não é padronizada e isso dificulta qualquer comparação entre estudos⁸.

Os principais fatores que interferem na adesão são: idade, sexo, baixo status socioeconômico, gravidade da doença, classe de medicamento prescrito, número de comprimidos por dia, efeitos colaterais do medicamento, compreensão inadequada da doença, importância do tratamento, má relação profissional-paciente, custo, esquecimento e presença de problemas psicológicos, especialmente depressão³.

Na literatura é possível identificar um elevado número de estudos, com diferentes abordagens, sobre a adesão ao tratamento da HAS. Dentre esses estudos estão as revisões sistemáticas que têm como uma das suas principais funções sumarizar informações clínicas de vários estudos com a finalidade de responder a uma pergunta sobre diagnóstico, prevenção ou tratamento. No

entanto raramente pontos relevantes e potenciais intervenções para a situação são abordadas numa única revisão sistemática

No que diz respeito à tomada de decisão clínica, os profissionais de saúde podem ter dificuldades para encontrar, avaliar, comparar e sintetizar as informações de todas as revisões sistemáticas relevantes⁹. Nesse sentido, essa *overview* tem como objetivo realizar uma síntese crítica das revisões sistemáticas sobre a adesão ao tratamento da hipertensão, com o intuito de avaliar, comparar e sintetizar as informações dos estudos sobre o tema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Bases históricas e conceituais da adesão terapêutica

Hipócrates (400 aC) foi o primeiro a descrever a importância da adesão do paciente ao tratamento ao notar que alguns pacientes não utilizavam seus medicamentos e como consequência, queixavam-se sobre a ausência de melhora da sua enfermidade. Em 1882, pela primeira vez na medicina moderna, Robert Koch estipulou que pacientes com Tuberculose sem adesão ao tratamento eram "descuidados e/ou irresponsáveis" ¹⁰.

Na década de 1970, foi iniciado o trabalho de base para adesão do paciente ao tratamento realizado no *Mc Master University Medical Center*, resultando em dois workshops/simpósios e em um livro intitulado "Conformidade com Regimes Terapêuticos" por Sackett & Haynes¹¹.

Esta pesquisa inicial foi desencadeada pelas possíveis consequências clínicas da não adesão do paciente ao tratamento e seu impacto nos resultados de ensaios clínicos. Além disso, foi impulsionada por uma perspectiva biomédica que se preocupava com métodos pragmáticos para responder a questões empíricas sobre desvios dos pacientes ambulatoriais no uso dos medicamentos prescritos. Assim como, teve como principal objetivo a avaliação quantitativa do grau de correspondência entre a prescrição e uso correto dos medicamentos¹⁰.

A "adesão do paciente" ao tratamento foi introduzida em 1975 com um título médico oficial (MeSH - *Medical Subject Headings*) na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América. Além disso, o termo "pharmionics", introduzido em 1987, é definido como a disciplina que estuda o comportamento dos pacientes ambulatoriais enquanto ao uso adequado ou não dos medicamentos prescritos^{10,12}.

Durante as primeiras pesquisas, as opiniões dos pacientes sobre estas questões foram negligenciadas. No entanto, estudos posteriores abordaram o processo de realização de prescrições, as perspectivas dos pacientes nas opções de tratamento e a gestão do tratamento na vida diária. Em muitos países, especialmente nos países de língua inglesa, "medication adherence" e "compliance" foram termos considerados semelhantes¹³. O termo "compliance", utilizado com mais frequência no passado, é muitas vezes entendido sob a perspectiva de um papel paternalista ou maternalista do profissional de saúde, no

sentido de o paciente não seguir o esquema de medicamentos prescrito pelo médico¹⁴. Este termo sugeriria o passivo seguimento do tratamento pelo paciente, evidenciando um tratamento no qual a participação do paciente seria considerada tão somente no momento da execução, e não durante o planejamento^{13,15}.

O termo “Adesão” baseia-se na aliança terapêutica entre o paciente e o médico tratador e, portanto, refere-se às responsabilidades de ambos os lados. O conceito de tomada de decisão compartilhada pode ser considerado como aceito neste cenário¹⁴.

Em 1997, a Associação Americana do Coração emitiu uma declaração na qual a adesão era definida como um processo comportamental, fortemente influenciado pelo ambiente no qual os pacientes viviam, incluindo práticas e sistemas de saúde. Esta declaração sugeria que a adesão satisfatória depende do conhecimento, motivação, habilidades e recursos necessários para seguir as recomendações de um profissional de saúde. Em 2005, um passo importante foi o reconhecimento dos aspectos intencionais e não intencionais da não adesão aos medicamentos. Ambas as facetas precisam ser tratadas simultaneamente para resolver este importante problema de saúde¹⁰.

Segundo Horne et al (2005)¹⁶ os termos cumprimento, adesão e concordância são bastante diferentes: “Cumprimento é geralmente considerado como uma relação passiva entre paciente e profissional de saúde, e portanto, o paciente deve seguir a prescrição”. “Concordância é o acordo entre paciente e profissional de saúde no qual a aliança é reforçada através da discussão e escolha” “Adesão é a medida em que o comportamento de uma pessoa em tomar os medicamentos, seguir uma dieta, e/ou executar mudanças de estilo de vida, correspondem as recomendações acordadas por um profissional de saúde”.

Os termos adesão e concordância são agora usados na literatura como sinônimos pois ambos promovem cooperação ativa^{15,16}. De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), adesão terapêutica - representada pelo termo "Cooperação do Paciente", em tardia reação ao original em desuso "Patient Compliance" - significa uma “cooperação voluntária do paciente em seguir um esquema prescrito pelo médico”.

O significado da adesão terapêutica na base de dados MeSH (descriptor introduzido em 2009) é um pouco mais detalhado e definida como uma “cooperação voluntária do paciente na tomada de medicamentos ou remédios, conforme prescrito, o que deve incluir a duração, a dosagem, e a frequência”¹⁷.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando a importância destes aspectos, reconhece que a adesão terapêutica representa uma análise do comportamento real de um paciente durante o tratamento em comparação com as recomendações de um provedor de cuidados à saúde¹⁸, uma descrição menos precisa que aquela postulada por Haynes et al. (2008)¹⁷, porém mais sensível às múltiplas faces da adesão.

Estes termos relacionados à adesão devem constatar um fato, e não classificar de forma depreciativa o paciente, o profissional de saúde ou o tratamento prescrito¹⁹.

2.2. Não adesão intencional e não adesão não intencional

O esquecimento ou descuido em relação aos horários de tomada dos medicamentos caracterizam a falta de adesão não intencional. Já a falta de adesão intencional tem suas origens na iniciativa do paciente de evitar efeitos colaterais (potenciais ou reais) ou de não utilizar medicamento que julga desnecessário^{20,21}.

Lowe e Raynor, (2000)²² demonstraram que a não adesão intencional entre idosos foi predominante, uma decisão tomada principalmente após avaliação dos indivíduos sobre os custos e benefícios do tratamento, contrariando a ideia de que a adesão seria dificultada em grande parte devido à "confusão resultante de uma idade avançada".

Os efeitos adversos e a falta de percepção da necessidade da medicação são as razões prováveis da não adesão intencional. Se forem consideradas razões primárias, a falta de informações sobre os prós e contras da utilização dos medicamentos (especialmente quando os benefícios do tratamento não estão claros ou não são imediatos) também seriam razões desta não adesão. É importante notar ainda, a dificuldade de se adaptar à rotina de administração dos medicamentos²³.

2.3. Fatores Preditivos de não adesão

A OMS (2003) expõe a adesão como um fenômeno multidimensional determinado pela conjugação de cinco grupos de fatores, denominados de "dimensões" (figura1): sistema de saúde, doença, tratamento, paciente e fatores relacionados aos profissionais de saúde. Essa classificação deixa claro que a crença comum, na qual as pessoas com doenças crônicas são os únicos responsáveis pelo tratamento, é enganosa e, na maioria das vezes, reflete uma incompreensão da forma como outros fatores afetam o comportamento das pessoas e da sua capacidade de aderir ao tratamento²⁴.

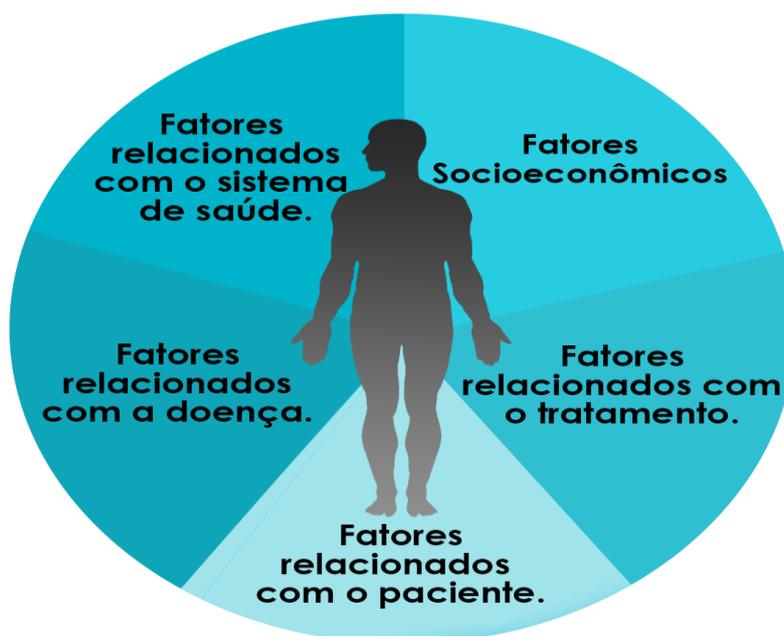


Figura 1 As Cinco dimensões da adesão

Fonte: OMS, 2003²⁴

2.3.1. Fatores relacionados com o paciente

Alguns dos fatores relacionados ao paciente que afetam a adesão são: atitudes, crenças, percepções, esquecimento, estresse psicossocial, ansiedade sobre possíveis efeitos adversos, baixa motivação, conhecimento e habilidade inadequados na gestão dos sintomas e tratamento da doença, falta de percepção da necessidade de tratamento, expectativas do paciente, crenças negativas

quanto à eficácia do tratamento, mal entendido e não aceitação da sua condição de saúde²⁴.

Pesquisas realizadas em pacientes com diferentes doenças crônicas sugerem que as principais crenças que influenciam o uso correto de medicamentos prescritos podem ser agrupadas em duas categorias: percepções de necessidade pessoal de tratamento (crenças de necessidade influenciada pelo custo-benefício e o grau de confiança na efetividade do tratamento) e preocupações com os efeitos adversos, mudanças no estilo de vida e preocupações mais abstratas sobre os efeitos a longo prazo e dependência aos medicamentos²⁵.

Uma revisão da literatura mostrou que independentemente do sexo, raça ou condição médica dos participantes os conceitos de polifarmácia e complexidade do regime estavam associados a efeitos colaterais que exerceram um efeito negativo significativo na adesão à medicação. A simplificação dos regimes de medicação oferece uma solução prática para este problema²⁶.

É muito importante que os profissionais de saúde levem em consideração as percepções dos pacientes sobre a necessidade e as opiniões negativas sobre os medicamentos. Muito comumente, os efeitos colaterais são confundidos pelo paciente com um agravamento no seu estado de saúde, motivando-os a abandonar o tratamento e modificar suas crenças em relação ao medicamento^{27,28}. A partir do momento em que os efeitos adversos passam a ser eventos esperados e conhecidos pelos pacientes, a confiança destes no tratamento prescrito pode favorecer a promoção da adesão²⁹.

2.3.2. Fatores relacionados com a doença

Fatores relacionados à doença enfrentadas pelo paciente são aqueles relacionados à gravidade dos sintomas ou assintomaticidade, nível de incapacidade (físico, psicológico, social e profissional), gravidade da doença e a indisponibilidade de tratamentos eficazes. O seu impacto depende da forma como influenciam a percepção do risco do doente, da importância do seguimento do tratamento e da prioridade dada à adesão. Co-morbidades, tais como a depressão ou HIV/AIDS, abuso de drogas e álcool, são importantes modificadores do comportamento de adesão²⁴.

A depressão, muito comum em pacientes com doenças crônicas, tem sido associada com a baixa adesão³⁰⁻³². A depressão está presente em cerca de 5-10% dos pacientes da atenção primária sendo associada a um risco de abandono ao tratamento médico três vezes maior³³.

Apesar da alta prevalência de depressão e transtornos de ansiedade na prática clínica, estudos prévios demonstraram que muitos pacientes com depressão ou ansiedade em ambientes de atenção primária não receberam tratamento adequado³¹.

Para Krousel-Wood e Frohlich (2010)³¹ é fundamental que os responsáveis pelas prescrições de medicamentos percebam que tais relações são mais que achados epidemiológico. Embora a tendência atual seja verificar problemas na adesão terapêutica depois da constatação de um desfecho clínico inadequado (ex.: falta de controle da pressão arterial), estes autores recomendam a investigação de sintomas de depressão entre os pacientes não aderentes, tratando-a como comorbidade em caso de diagnóstico confirmado.

2.3.3. Fatores relacionados com o tratamento

Os fatores mais importantes relacionados com o tratamento que afetam a adesão são aqueles relacionados à complexidade do regime terapêutico, duração do tratamento, falhas de tratamentos prévios, mudanças frequentes no tratamento e a necessidade de imediatismo dos efeitos benéficos²⁴.

O custo dos medicamentos tem sido o fator preditivo da não adesão mais estudado e sua importância no cumprimento dos tratamentos, especialmente nos anti-hipertensivos, vem sendo demonstrada³⁴. Infelizmente, os médicos muitas vezes desconhecem o custo dos medicamentos e podem não estar acostumados a ter conversas abertas com pacientes sobre estes custos³⁵.

A complexidade do esquema terapêutico modulada pelo número de medicamentos, forma farmacêutica, número de doses diárias e horários de medicação vem sendo continuamente identificada como um fator limitante da adesão³⁶. Sua importância pode ser dimensionada pelo número de intervenções delineadas para aperfeiçoar a adesão terapêutica que se apoiam na simplificação de regimes, bem como pelos satisfatórios resultados sobre o comportamento aderente³⁷.

Embora o número de medicamentos prescritos seja considerado o componente mais relevante na complexidade do regime terapêutico, estima-se que o número de doses diárias e os horários de medicação têm impacto semelhante sobre a adesão³⁸.

2.3.4. Fatores relacionados com o sistema de saúde

Poucas pesquisas sobre os efeitos da equipe de profissionais de saúde responsáveis pelo cuidado e os fatores relacionados aos sistemas de saúde na adesão têm sido conduzidas.

Serviços de saúde pouco desenvolvidos apresentam muitas limitações dentre elas podemos citar: reembolso insuficiente ou inexistente por planos de seguro de saúde³⁹, sistemas de distribuição de medicamentos inadequada, falta de conhecimento e treinamento para os profissionais de saúde no manejo das doenças crônicas, sobrecarga de prestadores de serviços de saúde, consultas breves, baixa capacidade do sistema para educar pacientes e fornecer acompanhamento, falta de conhecimento sobre adesão e de intervenções eficazes para melhorá-la²⁴.

A relação entre o médico e o paciente é mais um fator de grande importância na promoção da adesão terapêutica. Ao fim da prescrição, quando há a tendência de um grande número de informações serem transmitidas em um curto espaço de tempo, poucos médicos - 15% segundo estudo realizado por Seligman et al., (2005)⁴⁰ - confirmam expressamente o entendimento do paciente.

Como resultado disto, os pacientes podem retornar para suas residências sem a compreensão do seu estado de saúde e demandas do regime terapêutico, ocasionando adesão inadequada ao tratamento. A concordância entre paciente e médico no momento da determinação do tratamento medicamentoso, por outro lado, permite ao paciente reconhecer sua participação no processo de cuidado da própria saúde, estimulando a adesão terapêutica³⁵.

2.3.5. Fatores socioeconômicos

A classe ou status socioeconômico (SES) é um marcador que inclui não somente a renda, mas uma gama de atributos chamados de capital, que pode ser econômico, cultural ou social⁴¹. O que representa a posição de um indivíduo em

relação a outras pessoas na comunidade, levando em consideração sua renda, educação e emprego.

Na pesquisa de cuidados da saúde, o baixo SES tem provado ser um forte preditor da necessidade de utilização dos cuidados em saúde, morbidade e morte prematura⁴². A não adesão aos medicamentos, como os anti-hipertensivos para doenças crônicas, pode estar relacionada com o baixo SES⁴³.

Além disso, alguns autores não encontraram relação aparente entre adesão terapêutica e as características sociodemográficas e econômicas como gênero, idade, nível socioeconômico e grupo étnico^{27,44,45}.

Embora não haja consistência sobre a associação entre o status socioeconômico e não adesão ao tratamento, nos países em desenvolvimento, o baixo status socioeconômico pode colocar os pacientes na posição de escolha entre prioridades concorrentes. Frequentemente, essas prioridades incluem demandas para direcionar os recursos limitados ao atendimento das necessidades de outros membros da família, tais como crianças ou pais²⁴.

2.4. Impacto da não adesão

Estudos observacionais avaliaram a associação entre adesão terapêutica e desfechos clínicos. Em geral, esses estudos se concentraram em medicamentos que já demonstraram eficácia em ensaios clínicos e tentaram avaliar, portanto, sua efetividade na prática clínica. Por conseguinte, a constatação mais comum destes estudos observacionais foi um benefício parcial - em alguns casos, próximo a 50% - quando comparado aos ensaios clínicos, indicando benefícios proporcionais às taxas de adesão^{46,47}.

De um modo geral, em países desenvolvidos a adesão entre pacientes com doenças crônicas oscila em torno de 50%. No Brasil, cerca de 40% dos pacientes em tratamento para doenças gastrointestinais crônicas seguem corretamente o tratamento medicamentoso⁴⁸. China, Gambia e Seychelles apresentam apenas 43%, 27% e 26%, respectivamente, dos pacientes com HAS aderentes ao tratamento prescrito²⁴.

Apenas nos Estados Unidos da América, a magnitude e consequências da não adesão levam a gastos anuais de aproximadamente 100 bilhões de dólares⁴⁹. De acordo com um desses estudos, a aplicação de uma prevalência de não

adesão de 25% nos Estados Unidos da América sugeriu que aproximadamente 188 milhões de consulta médicas no ano 2000 resultaram em recomendações que não foram seguidas corretamente pelos pacientes^{37,44,50}.

A baixa adesão prejudica a evolução clínica do paciente e sua qualidade de vida, causando desfechos adversos, tais como o aumento da morbimortalidade e dos gastos em saúde⁵¹.

2.5. Métodos de Mensuração da Adesão

Com o intuito de garantir uma ferramenta que possibilite a avaliação da adesão à farmacoterapia, vários métodos foram elaborados nas últimas décadas. Entretanto, até o presente momento, não existe um método que possa ser considerado “padrão ouro” para avaliar o comportamento de adesão à farmacoterapia. Cada método apresenta vantagens e desvantagens que favorecem ou limitam sua aplicabilidade. Neste sentido, é imperativo que os profissionais de saúde conheçam as características dos métodos disponíveis, para que possam escolher aquele(s) mais adequado(s) à utilização em diferentes situações de sua prática clínica¹⁹.

Os métodos de avaliação da adesão subdividem-se em diretos e indiretos. Os métodos diretos são técnicas analíticas laboratoriais que estimam se o medicamento foi utilizado na dose e frequência necessárias. Enquanto os métodos indiretos são o autorrelato, contagem de comprimidos, sistema de monitoramento microeletrônico e taxa de posse do medicamento^{19,52}.

2.5.1. Métodos Indiretos

2.5.1.1. Contagem de comprimidos

Esta medida indireta e objetiva representa a contagem do número de comprimidos que foram tomados entre duas consultas agendadas ou visitas clínicas. Esse número seria comparado com o número total de unidades recebidas pelo paciente para calcular a taxa de adesão⁵³. A contagem de comprimidos é uma metodologia utilizada geralmente para pesquisa, já que é demorada para fins clínicos. Esta metodologia é pouco utilizada, possui falhas já que não fornece o tempo entre as doses e pode ser manipulado pelo paciente⁵².

2.5.1.2. Medidas envolvendo dispositivo de embalagem eletrônica de medicação

Os dispositivos de embalagem eletrônica de medicação (EMP) são "dispositivos de monitorização de adesão incorporados na embalagem de um medicamento prescrito". Com várias opções disponíveis, as características são: (i) registra o horário que a embalagem foi aberta; (II) lembretes audiovisuais para indicar o tempo para a próxima dose; (III) monitores digitais, (IV) monitorização em tempo real, (V) retroalimentação sobre o desempenho da adesão. No entanto, embora essas características estejam disponíveis em todos os dispositivos, o registro do desempenho da aderência é essencial para a análise e adequação das intervenções. O Sistema de Monitorização de Eventos de Medicamentos (MEMS) é o mais utilizado⁵³.

O MEMS é um dispositivo eletrônico que monitora a quantidade e tempo em que a dose é tomada. É uma evolução da contagem de pílulas já que supre uma deficiência do método anterior que é o tempo de cada dose e, por isso, é mais difícil de ser manipulado. No entanto, este dispositivo, não garante que a abertura da tampa corresponda ao uso do medicamento⁵⁴.

Além deste dispositivo, Arnet e colaboradores (2013)⁵⁵ propuseram o sistema de monitoramento eletrônico para polimedicações (POEMS). Diferente do MEMS, este sistema monitora mais de um medicamento, demonstrando sucesso na análise do padrão de ingestão de fármacos pelo paciente com vários problemas de saúde, o que permite uma intervenção personalizada na correção dos comportamentos de não adesão aos medicamentos.

2.5.1.3. Taxa de acesso aos medicamentos (MPR)/ Registros de saída de medicamentos na farmácia

Os registros de saída de medicamentos na farmácia são demorados para avaliar a adesão além de informarem apenas se a prescrição foi realizada e não se o medicamento foi realmente utilizado. A análise de recargas de prescrição pode ser calculada como a proporção de dias dentro de um determinado período de tempo durante o qual um paciente foi buscar os seus medicamentos⁵².

A MPR é uma forma amplamente utilizada em pesquisas de países desenvolvidos, onde o monitoramento da saída de medicamentos é rigoroso ou

subsidiado pelo governo. O número de pessoas avaliadas é maior do que em todas as outras metodologias, já que não se faz necessário o contato direto com o paciente. Além disso, essa metodologia também é utilizada quando há disponibilidade de prontuários e prescrições dos pacientes. No entanto, os prontuários muitas vezes são incompletos. O acesso ao medicamento não garante a sua utilização, e neste método também não é possível observar o tempo de cada dose^{56,57}.

2.5.1.4. Autorrelato (AR)

Medidas de autorrelato podem ser realizadas por meio de entrevistas estruturadas, avaliações online, questionários escritos, sistema de resposta de voz, e assim por diante. Devido a sua praticidade e flexibilidade, esses questionários podem identificar as preocupações individuais do paciente para realização, posterior, de uma intervenção adequada. Relatos na literatura apontam a superestimação dos níveis de adesão quando em uso deste método⁵², por isso alguns autores acreditam que estes métodos subjetivos são os menos confiáveis⁵³. No entanto, seu baixo custo, simplicidade e *feedback* em tempo real têm contribuído para a sua popularidade na prática clínica⁵⁸.

Dentre os métodos indiretos para medir a adesão, os mais utilizados são os questionários²⁷. Esta metodologia é uma alternativa interessante para serviços de saúde que atendam um número elevado de pacientes e disponham de recursos tecnológicos e financeiros reduzidos. Entretanto, o uso dessa metodologia requer o estabelecimento de uma relação terapêutica entre o profissional de saúde e o paciente para que as respostas fornecidas sejam confiáveis.

Neste método, a sensibilidade e especificidade, que é relativamente pobre pode ocorrer devido a dados falsos introduzidos pelos pacientes, propositadamente ou acidentalmente. Além disso, estas medidas podem sofrer influência das diferentes níveis de habilidades de comunicação, por meio de perguntas mal construídas pelos entrevistadores⁵³. Para isto, a aplicação deste método requer um tempo adequado de atendimento, algo que infelizmente não ocorre em alguns serviços de saúde¹⁹

Vários questionários têm sido desenvolvidos para a avaliação da adesão sendo o teste de Morisky-Green (TMG) um dos mais estudados e utilizados na pesquisa para avaliação da adesão⁵⁹.

2.5.2. Métodos Diretos

As medidas diretas incluem a medição do fármaco ou sua concentração de metabólitos em fluidos corporais, tais como sangue ou urina e a avaliação da presença de marcadores bioquímicos, com observação direta e indireta do comportamento de tomada de medicação do paciente. Baseados em técnicas analíticas laboratoriais, correlacionam a quantidade encontrada com o uso recente do medicamento⁵³.

2.5.2.1. Observação direta do paciente

A observação direta do paciente é um método objetivo que não sofre interferência do relato do paciente para avaliar o comportamento de adesão. Entretanto, é um método aplicável principalmente no âmbito hospitalar. No ambiente ambulatorial, a aplicabilidade deste método torna-se limitada pela dificuldade de disponibilizar um profissional de saúde para a observação direta do paciente. Outra limitação deste método é que o paciente pode simular a ingestão do medicamento, e removê-lo da boca na ausência do profissional de saúde⁶⁰.

2.5.2.2. Detecção do fármaco ou metabólito em fluidos biológicos

No método de detecção do fármaco ou metabólito em fluidos biológicos a adesão à farmacoterapia é associada com a presença do fármaco em amostras de sangue ou urina do paciente. A quantificação do analito é realizada por técnicas analíticas como, por exemplo, o uso da Imunofluorescência Polarizada e a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)⁶¹.

Para interpretação dos resultados obtidos por detecção do fármaco ou metabólito em fluidos corporais, é imprescindível conhecer os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos utilizados pelo paciente. Outro aspecto importante a ser considerado são os diversos fatores que podem interferir na concentração plasmática do analito, como fatores fisiológicos (alteração da função hepática e/ou renal, alteração da composição corporal) e interações

medicamentosas farmacocinéticas (indução ou inibição enzimática, competição por ligação a proteínas plasmáticas)¹⁹.

Todos os métodos apresentam vantagens e desvantagens sendo que a combinação de dois ou mais métodos parece aumentar a confiabilidade da aferição⁶². Por isso nos últimos anos vêm aumentando o número de estudos que utilizam mais de um método de mensuração da adesão, geralmente, um método direto e outro indireto buscando aumentar a confiabilidade e comparar os métodos para encontrar aquele que possa ser considerado o padrão-ouro⁶³⁻⁶⁵.

Aferir a adesão é de fundamental importância tanto para a pesquisa como para a prática clínica mais essa avaliação não é tarefa fácil. Cada método de quantificação descrito na literatura tem suas limitações e não há um método ideal. Para Souza (2008), o desenvolvimento de diferentes técnicas para medi-la é o indício de que nenhuma delas é a melhor, deixando-a como questão de difícil mensuração⁶⁶. Essa carência prejudica a pesquisa e as políticas públicas que precisam de taxas mais exatas de não adesão em pacientes, para identificar aqueles que necessitam de intervenções que aumentem a adesão ao tratamento melhorando assim o controle da doença e aumentando a qualidade de vida⁶⁷.

2.6. Hipertensão Arterial Sistêmica

HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo⁶⁸. Podendo estar associada a hereditariedade, sedentarismo, tabagismo, etilismo, ingestão elevada de sal e obesidade⁶⁹.

A HAS representa importante fator de risco para as doenças cardiovasculares. Dados norte-americanos de 2015 revelaram que HAS estava presente em 69% dos pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, 77% de acidente vascular encefálico, 75% com insuficiência cardíaca e 60% com doença arterial periférica. Sendo responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes decorrentes de acidente vascular encefálico. No Brasil, atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV).

Em 2013 ocorreram 1.138.670 óbitos, dos quais 29,8% (339.672) foram decorrentes de doenças cardiovasculares, sendo a principal causa de morte no país (Figura 2). As DCV são ainda responsáveis pela alta frequência de internações, o que gera custos socioeconômicos elevados⁶⁸.

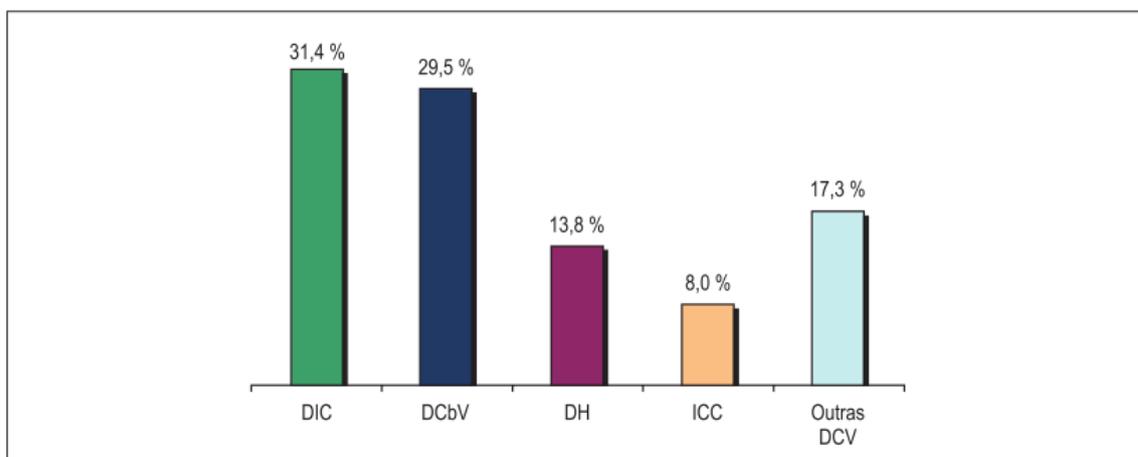


Figura 2 Taxa de mortalidade no Brasil por doença cardiovascular (DCV) e distribuição por causas no ano de 2013 DIC: doenças isquêmicas do coração; DCbV: doença cerebrovascular; DH: doenças hipertensivas; ICC: insuficiência cardíaca congestiva. Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial, 2016⁶⁸

Há ganhos significativos na saúde e na economia com a detecção precoce, tratamento adequado e bom controle da hipertensão. Tratar as complicações decorrentes da doença implica em gastos dispendiosos. Estima-se que durante o período de 2011-2025, haja perda de cerca de US\$ 7,28 trilhões em países de baixa e média renda, associados a doenças não transmissíveis, o que corresponde à perda de US\$ 500 bilhões anualmente. Mais da metade, cerca de US\$ 3,76 trilhões, são custos com doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão⁷⁰.

Apesar do desenvolvimento de muitas drogas anti-hipertensivas eficazes, dois terços dos hipertensos não seguem qualquer tipo de tratamento ou o seguem inadequadamente e um grande número destes pacientes permanecem sem diagnóstico. Entre aqueles diagnosticados, a baixa adesão ao tratamento prescrito é uma das principais causas de impedimento para o controle da pressão arterial⁷¹.

A adesão ao tratamento é fundamental para o gerenciamento de uma doença crônica. Em pacientes com HAS a não adesão terapêutica é um importante e, frequentemente, não reconhecido fator de risco que contribui para o baixo controle da pressão arterial (PA)⁷².

2.6.1. Adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Nas últimas décadas a hipertensão vem sendo reconhecida como um importante problema de saúde pública frente ao avanço na identificação de fatores de risco, diagnóstico precoce, emprego de vasta terapêutica medicamentosa e de ações educativas para as mudanças no estilo de vida. No entanto, observa-se que se trata de uma doença de difícil controle e que a manutenção dos níveis pressóricos dentro do limite recomendado é insatisfatória, evidenciando a problemática da baixa adesão ao tratamento⁷³. Neste sentido, estudos apontam que a baixa adesão à medicação permanece largamente subdiagnosticada e pode contribuir com a falta de resposta ao tratamento desta síndrome⁶.

Um estudo de revisão abrangendo cinco décadas e publicações de diversos países Dimatteo (2004)⁴⁴ corroborado posteriormente por Osterberg e Blaschke (2005)²⁷ concluíram que 50% a 80% dos pacientes hipertensos tratados não são aderentes ao seu regime de tratamento.

A terapia farmacológica anti-hipertensiva tem um perfil de segurança e tolerabilidade positivos e reduz o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 30% e o enfarte do miocárdio em aproximadamente 15%. Embora seja bem conhecido que terapias anti-hipertensivas reduzem significativamente os riscos de eventos isquêmicos, a adesão à medicação é pobre até mesmo entre pessoas que sofreram algum evento cardiovascular⁷⁴.

Características da doença, como falta de sintomas e cronicidade, que fazem com que a HAS não seja considerada como uma condição que requer cuidados, dificultando o seu controle. A ausência de sintoma da doença ou a percepção pelo usuário da melhoria imediata na presença do controle pressórico associada a um desvio na concepção de cronicidade, que o faz entender que hipertensão tem cura, pode afetar o comportamento do usuário, induzindo à suspensão do tratamento, por acreditar que não há necessidade para o seu uso.

Assim, os usuários com hipertensão acabam não sentindo a necessidade de modificar hábitos relacionados ao trabalho, ao meio social e à dinâmica familiar, até que surjam as complicações provocadas pela doença⁷⁵.

A alta prevalência mundial e brasileira da doença, grande parte não controlada, leva a consequências deletérias. É inegável que muitos pacientes sofrem dificuldade em seguir recomendações de tratamento, fato esse, que evidencia o benefício a ser produzido a partir de programas que visem aumentar a adesão de pacientes hipertensos ao tratamento medicamentoso²⁴.

Neste contexto, a não adesão à medicação ocasiona um desnecessário ajuste no regime terapêutico devido à falta de resposta positiva ao tratamento, assim como, aumenta custos no cuidado à saúde e eleva as taxas de hospitalizações, consultas de emergências e tratamento das complicações. Portanto, a adesão ao tratamento é imprescindível⁷⁶.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar uma *overview* das revisões sistemáticas sobre adesão ao tratamento da hipertensão.

3.2. Objetivos específicos

Responder perguntas sobre os métodos utilizados na avaliação da adesão e sobre a eficiência das intervenções para a melhorar a adesão:

- Quais os métodos mais utilizados na avaliação da adesão ao tratamento de pacientes hipertensos?
- Qual o melhor método de avaliação da adesão ao tratamento em pacientes hipertensos?
- Qual a melhor intervenção para melhorar a adesão de pacientes hipertensos?

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas sobre adesão dos paciente à farmacoterapia da hipertensão arterial. O delineamento da pesquisa foi realizado baseando-se nas recomendações para revisões sistemáticas e meta-análises da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)⁷⁷.

4.1. Registro de protocolo

O protocolo desta *overview* foi registrado no PROSPERO com o número CRD42016049880, um banco de dados internacional de registro de revisões sistemáticas, desenvolvido pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York na Inglaterra.

4.2. Critérios de Elegibilidade

A presente *overview* incluiu revisões sistemáticas, em inglês, espanhol e português publicados até janeiro de 2016, que avaliaram a adesão de pacientes hipertensos à farmacoterapia independente do grau de hipertensão, da idade, sexo, etnia e dos medicamentos utilizados.

Foram excluídas deste estudo revisões indisponíveis na íntegra, revisões bibliográficas, manuscritos que não forneceram informações completas sobre os desfechos de interesse e que avaliaram a adesão ao tratamento de pacientes com hipertensão arterial juntamente com outras comorbidades (como doenças cardiovasculares angina de peito, insuficiência cardíaca, dislipidemia e outras doenças crônicas como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), asma e diabetes).

4.3. Estratégia de Busca

Os estudos disponíveis na literatura científica foram identificados a partir das bases de dados Cochrane, PubMed/MEDLINE; Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS); Scopus e *Web of Science*. Para a identificação dos estudos, foi realizada uma busca com os termos MESH e DECS: (“medication adherence”); (measurement) (“patient compliance”); (“systematic review”); (medication); (hypertension). Posteriormente, com o intuito de complementar e

ampliar a busca, foram utilizados nas seguintes combinações: (“medication adherence”) OR (“patient compliance”)) AND (measurement) AND (“systematic review”) AND (“hypertension”).

4.4. Seleção de estudos

Dois revisores (AJS e CAS) de forma independente conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores. No caso de divergências, um terceiro avaliador (FSA) julgou a inclusão ou a exclusão do estudo. Adicionalmente, foi realizada busca manual por meio da análise das referências das RS incluídas.

4.5. Dados extraídos

Foram extraídos das revisões sistemáticas os seguintes itens: objetivo da revisão sistemática, presença de meta-análise, número de estudos incluídos, desenho dos estudos incluídos, métodos de avaliação da adesão utilizados nos estudos, resultados de interesse e conclusões dos autores.

4.6. Resultados de interesse

A presente *overview* focou na adesão a terapia medicamentosa em pacientes portadores de hipertensão arterial com os seguintes desfechos: intervenções para melhorar a adesão, métodos de avaliação da adesão, fatores que influenciam a não adesão.

4.7. Avaliação da qualidade metodológica

No que concerne à avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada por meio do instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR). Este instrumento avalia a qualidade de revisões sistemáticas, construído a partir da análise e da atualização de outros instrumentos^{78,79}

Para a avaliação das revisões os seguintes itens foram considerados: realização de um projeto; duplicata na realização da seleção dos estudos e extração dos dados; abrangência da pesquisa bibliográfica; análise do estado de publicação nos critérios de inclusão (por exemplo, teses, dissertações, capítulos de livro); fornecimento de uma lista de estudos incluídos e excluídos; fornecimento das características dos estudos incluídos; avaliação e documentação da qualidade científica dos estudos incluídos; uso da qualidade científica dos estudos incluídos na formulação das conclusões; adequabilidade dos métodos utilizados para combinar os achados dos estudos; avaliação da probabilidade de viés da publicação; e inclusão do conflito de interesse⁷⁹.

A pontuação total do AMSTAR foi obtida pela soma de um ponto para cada resposta “sim”. Qualquer outra resposta não foi pontuada. A pontuação obtida por esse instrumento varia 0 (zero) a 11 (onze) pontos e pode ser categorizada em três níveis: 8-11 = alta qualidade; 4-7 = qualidade moderada e 0-3 = baixa qualidade^{80,81}.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram identificados inicialmente 1,094 registros sobre o tema nas respectivas bases de dados e 10 registros na busca manual. Deste total 90 estavam indexados em mais de uma base de dados. Após a exclusão dos artigos repetidos, foram selecionados 1014 manuscritos para a análise de títulos, dos quais 191 foram considerados potencialmente relevantes e tiveram seus resumos analisados. Na etapa de títulos o grau de concordância entre os avaliadores apresentou valor de Kappa de 0,904 ($K= 0,904$). Dos resumos analisados 77 foram selecionados para avaliação do texto na íntegra. Ao final do processo de seleção dos artigos, 17 revisões sistemáticas (seis com metanálise) preencheram os critérios de inclusão desta pesquisa (Figura 3).

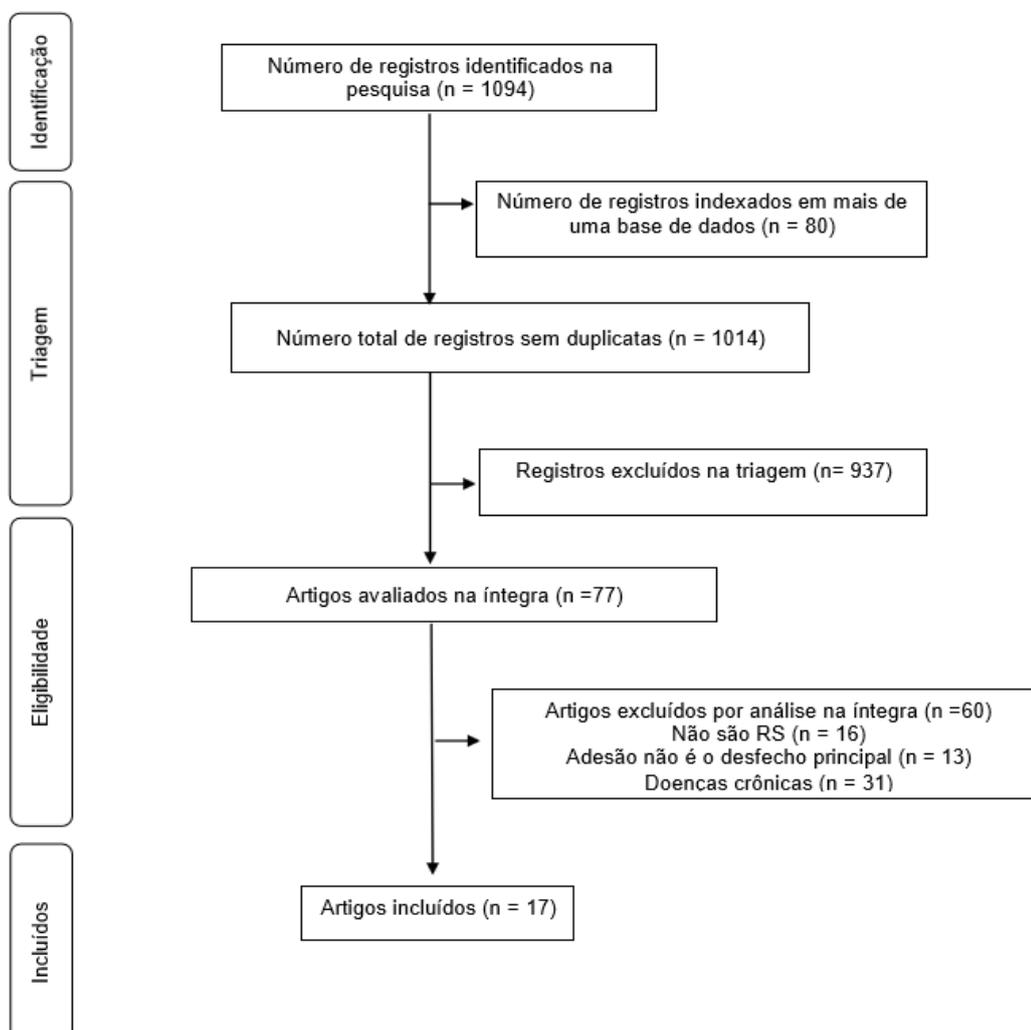


Figura 3 Fluxograma da seleção progressiva do estudo adaptado do PRISMA (2009)

Das revisões sistemáticas incluídas, cinco avaliaram as intervenções para melhorar a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos⁸²⁻⁸⁶ e duas correlacionam o automonitoramento da pressão arterial como intervenção na melhora da adesão à farmacoterapia^{87,88}. Quatro avaliaram métodos de mensuração da adesão, dois por meio do autorrelato^{1,89} e dois por monitoramento eletrônico de medicamentos^{90,91}. No que diz respeito às revisões que avaliaram as taxas de adesão em hipertensão, em nosso estudo duas revisões sistemáticas demonstraram a evolução das taxas de adesão à farmacoterapia^{92,93}. Além do exposto, quatro estudos buscaram a relação entre a não adesão e os fatores que podem influenciá-la (depressão, status socioeconômico, etnia e frequência das dosagens)^{33,43,94,95}.

A qualidade das revisões sistemáticas variou de baixa (3 pontos) a alta (10 pontos), de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade AMSTAR (Tabela 2). O número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas variou de 6 a 101, com uma média de 36 estudos por revisão sistemática, fornecendo um total de 612 estudos primários incluídos na *overview*.

Tabela 1. Características das Revisões Sistemáticas Incluídas

Estudos	Objetivo	Principais Resultados
CONN et al. 2015 DE SIMONI et al. 2013 GWADRY-SRIDHAR et al. 2013 MORGADO et al. 2011 SCHROEDER et al. 2004	Intervenções para melhorar a adesão	<p>Os estudos não descreviam adequadamente as intervenções utilizadas e apresentaram muita heterogeneidade nos tipos de intervenções e nos métodos utilizados para medir a adesão, ficando difícil a comparação. Quase todas as intervenções que foram eficazes no aumento da adesão à medicação são multifatoriais ou complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias.</p>
ALGHURAIR et al, 2012 (1) PÉREZ- ESCAMILLA et al. 2015 (2)	Descrever e identificar os instrumentos de avaliação da adesão aos medicamentos anti-hipertensivos (Autorrelatada)	<p>51 instrumentos descritos, a escala de Adesão de Morisky foi a mais utilizada; Nenhum instrumento mediu integralmente as dimensões do Modelo Multidimensional de adesão da OMS; A maioria dos estudos não apresentaram evidências para Confiabilidade e validade. (1)</p> <p>Seis questionários validados: Morisky-Green-Levine (MGL); Brief Medication Questionnaire (BMQ); Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale (HB Comp Scale); Escala de adesão à Medicação de Morisky (MMAS-8); Adesão ao tratamento Questionário para pacientes com hipertensão (TAQPH); e Martín-Bayarre-Grau (MBG). Nenhum questionário pode ser considerado padrão-ouro. (2)</p>
CHRISTENSEN et al. 2009 WETZELS et al. 2004	Monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS) na avaliação da adesão aos anti-hipertensivos orais	<p>Taxas de adesão, foram altas. O monitoramento eletrônico contribui para melhor compreensão do comportamento de não adesão quando comparado a contagem de comprimidos. Apesar da ferramenta ser usada no monitoramento esta parece ter potencial de melhorar significativamente o controle da pressão arterial caso seja utilizada nas intervenções. A evidência dos estudos é relativamente baixa, contudo a qualidade dos estudos vem melhorando nos últimos anos. Os estudos incluídos utilizaram métodos variados, dificultando a comparação entre eles.</p>

Tabela 1. Continuação

CONTRERAS et al. 2006 GARCIA et al. 2012	Adesão em Hipertensão (Geral)	A adesão à farmacoterapia é muito baixa, apesar da melhora progressiva nos últimos anos.
FLETCHER et al. 2015 (1) OGEDGEBE e SCHOENTHALER, 2006 (2)	Aferição da pressão arterial na melhora da adesão	<p>Efeito estatisticamente significativo do monitoramento da PA sobre a redução da pressão arterial diastólica (com heterogeneidade moderada) e melhoria da adesão aos medicamentos em pacientes hipertensos (com baixa heterogeneidade). (1)</p> <p>Seis estudos relataram melhora estatisticamente significativa na adesão à medicação. Entre as intervenções empregadas e os cuidados habituais, apresentaram melhor resultado os grupos em que o monitoramento da PA foi associado com outras intervenções para a melhora da adesão. (2)</p>
ALSABAGH et al. 2014 (1) EZE-NLIAM et al. 2010 (2) ISKEDJIAN et al. 2002 (3) LEWIS, 2012 (4)	<p>Fatores associados a não adesão à medicação em pacientes hipertensos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Status socioeconômico (1) Depressão (2) Frequência das doses de medicamentos (3) Fatores presentes em pacientes negros (4) 	<p>Não houve forte associação entre o baixo status socioeconômico e a não adesão para medicamentos anti-hipertensivos. (1)</p> <p>Todos os estudos apresentaram relação estatisticamente significativa entre depressão e baixa adesão aos medicamentos anti-hipertensivos. (2)</p> <p>Os resultados desta metanálise demonstram que regimes de dose única para medicamentos anti-hipertensivos estão associados com taxas de adesão mais elevadas do que regimes de duas ou mais doses ao dia (3)</p> <p>Fatores associados: auto-eficácia, depressão, comunicação médico-paciente e sistema de saúde relacionados. (4)</p>

Tabela 2. Qualidade AMSTAR das Revisões Sistemáticas

Baixa qualidade (0 a 3 pontos) (n=3)	Moderada Qualidade (4 a 7 pontos) (n=9)	Alta qualidade (8 a 11 pontos) (n=5)
CONTRERAS et al. 2006 GARCIA et al. 2012 LEWIS, 2012	ALGHURAIR et al. 2012 DE SIMONI et al. 2013 EZE-NLIAM et al. 2010 GWADRY-SRIDHAR et al. 2013 ISKEDJIAN et al. 2002 MORGADO et al. 2011 OGEDEGBE E SCHOENTHALER, 2006 SCHROEDER et al., 2004 WETZELS et, al. 2004	ALSABAGH et al. 2014 TENSEN et al. 2009 CONN et al. 2015 FLETCHER et al. 2015 PÉREZ- ESCAMILLA et, al. 2015

5.1. Qualidade das Revisões Sistemáticas

Em relação a qualidade metodológica (Tabela 2) três revisões apresentaram baixa qualidade por não preencherem principalmente itens relacionados a uma busca abrangente nas bases de dados (utilizando apenas uma base de dados)^{92,93} e avaliação da qualidade dos estudos incluídos^{92,93,95}. Nove apresentaram qualidade moderada e cinco alta qualidade.

O item do AMSTAR menos contemplado entre os estudos avaliados foi o registro do protocolo da revisão sistemática. Apenas o estudo de Fletcher e colaboradores (2015)⁸⁸ teve seu protocolo registrado na base de dados do PROSPERO. O registro do protocolo de uma revisão sistemática além de permitir a avaliação da qualidade metodológica, oferece transparência na condução do estudo e minimiza a ocorrência de viés de publicação ou de relato seletivo dos desfechos⁹⁶.

Apenas uma revisão sistemática⁹¹ forneceu a lista dos estudos excluídos no processo de revisão e nenhuma descreveu os conflitos de interesses dos estudos incluídos, apresentando apenas os conflitos de interesse da revisão sistemática. De acordo com Goldim (2006)⁹⁷, é fundamental a clareza da relação entre pesquisadores, instituições de pesquisa, patrocinadores e órgão reguladores, para que o leitor possa ter uma análise ética adequada sobre a metodologia dos estudos sem perda de credibilidade científica. Questões como o status de publicação e as características dos estudos incluídos foram respondidas em todas as revisões sistemáticas.

5.2. Limitações

A *overview* realizada apresentou algumas limitações devido a grande diversidade metodológica entre os estudos, dada pela variedade de métodos de avaliação da adesão utilizados e nas definições e classificações terminológicas adotadas. As revisões sobre intervenções para melhorar a adesão apresentaram resultados muito heterogêneos dificultando a interpretação dos resultados. Não foi identificada nenhuma revisão que avaliasse o melhor método de avaliação da adesão e a *overview* examinou apenas revisões sistemática sobre a adesão ao tratamento de pacientes hipertensos e por isso não é possível generalizar os resultados para outras doenças crônicas.

5.3. Métodos de avaliação da adesão

Apesar de apresentarem objetivos diferentes, todas as revisões mensuraram a adesão direta ou indiretamente. Foi evidenciada uma heterogeneidade nos estudos devido à falta de um padrão-ouro para a sua mensuração e as diferenças nas formas de análise utilizadas em cada estudo, o que dificultou a síntese e comparação dos resultados, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos e a compreensão sobre a tomada de decisão clínica.

As metodologias mais utilizadas nos estudos incluídos nas RS para mensurar a adesão foram métodos indiretos (tabela 3) como: autorrelato (através de questionários), contagem de comprimidos e o monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS). Além do exposto, quatro revisões incluíram apenas estudos primários que utilizaram metodologias específicas na avaliação da adesão, duas sobre autorrelato, que tinham como objetivo identificar e descrever os instrumentos utilizados para a avaliação da adesão aos medicamentos anti-hipertensivos^{1,89} e duas incluíram apenas estudos que utilizaram o MEMS como forma de avaliação da adesão^{90,91}.

A avaliação por meio do MEMS vem sendo bastante utilizado nas pesquisas de adesão a terapia. As revisões de Christensen et al., (2009)⁹¹ e Wetzels et al., (2004)⁹⁰, descreveram o uso desses dispositivos na avaliação da adesão de pacientes hipertensos, mostrando que apesar da baixa qualidade dos

estudos incluídos, o MEMS contribui para uma melhor compreensão do comportamento de não adesão do que a contagem de comprimidos e quando utilizados para as intervenções melhoraram significativamente o controle da pressão arterial. Resultado semelhante foi encontrado por Arnet e cols (2013)⁵⁵ que propuseram o sistema de monitoramento eletrônico para polimedicações (POEMS), que diferente dos MEMS, monitora mais de um medicamento, demonstrando sucesso na análise do padrão de ingestão de fármacos pelo paciente com vários problemas de saúde, permitindo assim uma intervenção personalizada para corrigir os comportamentos de não adesão aos medicamentos.

O estudo de Alghurair et al., (2012)⁸⁹, buscou descrever os instrumentos e determinar quais dimensões que os questionários apresentavam sobre o modelo de adesão da OMS (equipe de saúde, sistemas de saúde, terapia, condições do paciente e barreiras socioeconômicas). Este estudo verificou que a dimensão relacionada ao paciente foi a mais identificada nos questionários. Todavia, dimensões como terapia e barreiras socioeconômicas foram sub-representadas. De acordo com a OMS (2003)²⁴, o baixo nível socioeconômico, pode levar os pacientes a elencarem prioridades concorrentes à adesão tais como o atendimento das necessidades de seus familiares em detrimento do tratamento farmacológico.

Pérez-escamilla et al., (2015)¹ avaliou questionários validados na literatura, que apresentassem no mínimo uma medida de validade e confiabilidade. Na sua revisão o autor identificou seis questionários, dos quais nenhum apresentou qualidade suficiente para ser considerado padrão-ouro, devido a falhas metodológicas na validação do instrumento. Contudo, o estudo forneceu um suporte que pode auxiliar os profissionais de saúde na seleção do instrumento mais adequado para suas circunstâncias individuais e na compreensão e otimização da terapêutica medicamentosa para redução da carga de hipertensão não controlada de seu paciente.

Apenas duas revisões sistemáticas^{82,83} incluíram estudos primários que utilizaram o método direto de avaliação da adesão. O baixo uso dessa metodologia é devido ao seu alto custo e pela variação de seus resultados por motivos alheios à adesão farmacoterapêutica (como, por exemplo, a

farmacocinética)⁵³, além da influencia nos resultados, com o uso de mais de um medicamento pelos pacientes. Jung et al.(2013)⁹⁸ em sua pesquisa com 76 pacientes portadores de hipertensão resistente, realizou a detecção do fármaco ou seu metabólito na urina utilizando cromatografia líquida e análise de espectrometria de massas para fármacos anti-hipertensivos e concluiu que a avaliação da adesão em pacientes que utilizam vários medicamentos somente é confiável quando todos os fármacos são incluídos ao mensurar a adesão.

A avaliação da adesão ao tratamento farmacológico não é uma tarefa fácil. Cada método de quantificação da adesão (diretos e indiretos) descrito na literatura tem suas limitações. Até então, não há um método ideal cuja sensibilidade e especificidade sejam superiores a 80%⁹⁹. Por isso, ao avaliar a adesão à terapia farmacológica, é indicado utilizar mais de um método para aumentar a confiabilidade da aferição⁶².

A metanálise de Conn et AL., (2015) incluída na presente overview encontrou menores taxas na melhora da adesão, com o uso de intervenções, nos estudos que utilizaram o autorrelato como medidas de avaliação da adesão ($d = 0,232$), enquanto as maiores taxas foram mensuradas nos estudos que utilizaram o monitoramento eletrônico ($d = 0,621$) para avaliar a adesão. Melhorar os métodos de avaliação da adesão irá melhorar no futuro a qualidade da evidência fornecida por ensaios clínicos. Novas medidas devem ser desenvolvidas como o objetivo de combinar o baixo custo do autorrelato, com a maior sensibilidade do monitoramento eletrônico aumentando assim a validade dos dados de ensaios clínicos bem como o uso potencial da avaliação da adesão na prática clínica⁸⁵.

Tabela 3 Métodos de avaliação da adesão identificados nas revisões sistemáticas

Estudo	Métodos
ALGHURAIR et al, 2012	Autorrelato
ALSABAGH et al. 2014	Dados de prescrição eletrônica de base populacional
CHRISTENSEN et al. 2009	Monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS)
CONN et al. 2015	Contagem de comprimidos, taxa de posse de medicamentos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato
CONTRERAS et al. 2006	Monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS) e contagem de comprimidos
DE SIMONI et al. 2013	Autorrelato
EZE-NLIAM et al. 2010	Autorrelato, adesão através prontuário eletrônico, Avaliação das prescrições de medicamentos, distribuição ou registros de recarga
FLETCHER et al. 201	Monitoramento eletrônico, contagem de pílula, dados coletados em farmácia e por autorrelato. Três ensaios usaram 2 categorias de medida
GARCIA et al. 2012	Estudos de acompanhamento (observacionais longitudinal) e ensaios clínicos
GWADRY-SRIDHAR et al. 2013	Contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato.
ISKEDJIAN et al. 2002	Contagem de comprimidos, taxa de posse de medicamentos e monitoramento eletrônico de medicamentos.

Tabela 3 Métodos de avaliação da adesão identificados nas revisões (continuação)

LEWIS, 2012	Autorrelato, taxa de posse e contagem de comprimidos
MORGADO et al. 2011	Autorrelato (por meio de questionário ou questionamento direto), contagem de comprimidos, análise dos dados de prescrição de recarga e os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida.
OGEDGEBE E SCHOENTHALER, 2006	Contagem de Comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato
PÉREZ- ESCAMILLA et al. 2015	Autorrelato (Questionários)
SCHROEDER et al. 2004	Autorrelato, contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos, níveis plasmáticos de fármacos
WETZELS et al. 2004	Monitoramento eletrônico de medicamentos

5.4. Fatores que influenciam a não adesão

Considerando-se que a adesão do paciente ao tratamento é um processo comportamental, fortemente influenciado pelo ambiente e por características dos pacientes¹⁰ algumas revisões sistemáticas buscam entender e mensurar a influência desses fatores no processo de não adesão (tabela 4).

Neste contexto, metanálise de Alsabbagh et al., (2014)⁴³ avaliou a relação entre o status socioeconômico e a adesão ao tratamento da hipertensão. Nela o autor encontrou resultados inconsistentes e não identificou uma forte associação entre o baixo status socioeconômico e a não adesão a medicamentos anti-hipertensivos. Apesar de o estudo apresentar alta qualidade metodológica, essa baixa relação pode ter ocorrido devido aos estudos primários incluídos apresentaram muitas limitações na avaliação das características socioeconômicas. Além disso, nesses estudos os dados de prescrição eletrônica de base populacional foram a única metodologia utilizadas para mensurar a adesão. Resultados diferentes foram encontrados por estudos anteriores, os quais consideraram que a baixa adesão ao tratamento, em doenças crônicas, como a hipertensão, poderia ser determinada pelo baixo status socioeconômico dos pacientes^{42,100}.

Outros estudos avaliaram as barreiras relacionadas às condições dos paciente como: etnia⁹⁵ e depressão³³. No que diz respeito a depressão, Ezenliam et al., (2010)³³, encontrou em todos os estudos avaliados pelo menos uma bivariada ou multivariada relação negativa estatisticamente significativa entre a depressão e adesão aos medicamentos anti-hipertensivos. O que é corroborado por um estudo anterior, o qual mostrou que os pacientes depressivos tem a probabilidade três vezes maior de não cumprir as recomendações de tratamento médico em comparação com os pacientes não depressivos³⁰. Resultados como esses indicam a importância de reconhecer a depressão como um fator de risco para pacientes que não estão aderindo ao seu tratamento, podendo assim auxiliar os profissionais de saúde nas intervenções para a melhora da adesão.

Lewis (2012)⁹⁵ buscou conhecer os fatores que influenciam a adesão em pacientes negros e encontrou como principais problemas a: auto-eficácia,

depressão, comunicação médico-paciente e sistema de saúde. Assim como observou que as taxas mais baixas de adesão eram encontradas em negros jovens e de baixa renda tal como observado de maneira semelhante por Rasamond (2008)¹⁰¹. Informações como essas são muito importantes para o cuidado dos hipertensos negros, pois podem ser o foco das intervenções para aumentar a adesão à medicação nessa população específica já que a auto-eficácia, a comunicação da equipe de saúde e os fatores relacionados aos sistemas de saúde são modificáveis e a depressão pode ser tratada⁹⁵. Levando-se em consideração que esse grupo apresenta peculiaridades e diferenças nas taxas de adesão eles precisam de cuidados específicos.

Em relação às barreiras relacionadas à terapia, Iskedjian et al., (2002)⁹⁴ demonstrou em sua meta-análise que regimes de dosagem de uma vez ao dia para medicamentos anti-hipertensivos estão associados com taxas de adesão mais elevadas do que regimes de duas vezes ao dia ou dosagens múltiplas. Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão sistemática realizada posteriormente⁹⁰ que mostra a importância de diminuir a quantidade de administrações de medicamentos para pacientes hipertensos, sempre que possível e de acordo com as necessidades de cada indivíduo. Uma alternativa para esse problema seria simplificar os regimes terapêuticos, utilizando por exemplo medicamentos com mais de um fármaco em apenas uma formulação^{26,35}.

Tabela 4 Estudos que abordaram fatores que influenciam a não adesão

Estudo	Fatores	Resultados
Alsabagh (2014)	Status socioeconômico	A meta-análise confirma e caracteriza resultados inconsistentes. O alto status socioeconômico reduziu a estimativa de risco de não adesão em 31 de 40 estudos examinados; no entanto, o efeito oposto só foi observado em 8 de 40 estudos examinados. Não houve forte associação entre o baixo status socioeconômico e a não adesão.
Eze-Nliam (2010)	Depressão	Todos os estudos relataram relações estatisticamente significativas entre depressão e baixa adesão aos medicamentos anti-hipertensivos, mas definitivas conclusões não podem ser tiradas por causa da grande heterogeneidade em relação aos estudos entre a avaliação de depressão e adesão, bem como inconsistências nos resultados dentro e entre os estudos.
Iskedjian (2002)	Frequência das doses de medicamentos	A meta-análise mostrou que a taxa média da adesão de dosagem para 1 vez ao dia (91,4%, DP = 2,2%) foi significativamente mais elevada ($Z = 4,46$, $P < 0,001$) do que para múltiplas dosagens (83,2%, DP= 3,5%).
Lewis (2012)	Fatores presentes em pacientes negros	Em pacientes negros hipertensos a auto-eficácia, depressão, comunicação médico-paciente e sistema de saúde a adesão

5.5. Intervenções para melhorar a adesão

A literatura descreve um elevado número de intervenções para melhorar o comportamento de não adesão dos pacientes. No presente estudo encontramos sete revisões sistemáticas (quatro com meta-análise) que focaram na descrição e no impacto das intervenções utilizadas para melhorar a adesão dos pacientes hipertensos aos medicamentos (tabela 5). De uma forma geral todas concluíram que os estudos primários não descreviam adequadamente as intervenções utilizadas e apresentavam elevada heterogeneidade nos tipos de intervenções e nos métodos utilizados para medir a adesão, ficando difícil a comparação entre os estudos.

As intervenções que foram eficazes no aumento da adesão à medicação são multifatoriais ou complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias e atuação de diferentes profissionais de saúde. Gwadry-Sridhar et al., (2013)⁸⁶ mostrou que as intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos medicamentos pelos pacientes possuem o maior potencial em melhorar a adesão à terapia anti-hipertensiva. Contudo, esta revisão não apresentou, entre outros itens, uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, sendo categorizada nesta *overview* como um estudo de baixa qualidade.

Schroeder et al., (2004)⁸², descreveram aumento da adesão a farmacoterapia simplificando os regimes de administração dos medicamentos e utilizando estratégias motivacionais. Estudos de diferentes doenças mostraram que as medidas para simplificar os esquemas de terapia medicamentosa, como a redução do número de comprimidos e a frequência de ingestão, são as medidas mais eficazes para melhorar a adesão e são bastante fáceis de implementar¹⁴. Apesar dos resultados encontrados na revisão, este estudo apresenta falhas metodológicas na busca dos artigos ao utilizar apenas uma base de dados.

Morgado et al., (2011)⁸³ mostrou que intervenções farmacêuticas complexas e multifacetadas, incluindo a gestão da terapia medicamentosa podem melhorar significativamente a adesão aos medicamentos e controle da pressão arterial. Estudos anteriores mostram que a Atenção Farmacêutica é uma prática capaz de produzir inúmeros resultados positivos, pois os farmacêuticos podem

cooperar com os pacientes e outros profissionais de saúde na concepção, implementação e monitorização de planos terapêuticos destinados a produzir melhorias específicas nos resultados, assegurando assim que o paciente tenha e entenda as informações necessárias para utilizar os medicamentos que lhe são entregues de maneira segura e eficaz^{102,103}.

Conn e cols (2015)⁸⁵ mostraram em seu estudo que as intervenções que utilizam múltiplos componentes diferentes (ligações, mudanças no hábito diário, *feedback* para o paciente, automonitorização da pressão arterial, entrevista motivacional, embalagens especiais de medicamentos) e são realizadas ao longo de vários dias mostraram-se mais efetivas em melhorar o comportamento de adesão aos medicamentos anti-hipertensivos. Essas intervenções foram mais efetivas em mulheres, idosos e moderados em pacientes de alto status socioeconômico. Intervenções mostraram um menor efeito nos estudos de autorrelato, enquanto os maiores efeitos foram entre os estudos com MEMS. Neste estudo a sua alta qualidade metodológica destaca-se, apenas não é fornecido a lista de estudos excluídos e os conflitos de interesses dos estudos incluídos em sua RS.

Dentre as intervenções utilizadas o auto monitoramento da pressão arterial pode contribuir para a melhoria da adesão aos medicamentos em pacientes hipertensos. Odebegbe e Schoenthaler (2006)⁸⁷ buscou avaliar os estudos sobre o tema, contudo, nesta *overview* o manuscrito foi classificado como de baixa qualidade, não apresentando, uma avaliação metodológica dos estudos incluídos, o que impossibilitou a inferência do efeito real do monitoramento na adesão a terapia farmacológica e melhora da pressão arterial. Resultado semelhante foi encontrado na revisão sistemática de alta qualidade Fletcher et al., (2015)⁸⁸ que encontrou um efeito global pequeno, mas estatisticamente significativo do monitoramento da PA sobre a redução da pressão arterial diastólica (com heterogeneidade moderada) e melhoria da adesão aos medicamentos em pacientes hipertensos (com baixa heterogeneidade).

Simoni et al., (2013)⁸⁴ apresentou resultados diferentes das demais revisões sistemáticas que avaliaram as intervenções, pois não encontraram efeito estatisticamente significativo destas para melhorar a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos e controle da pressão arterial em pacientes que sofreram

acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório em nenhum dos estudos incluídos na sua RS. Esse resultado pode ser devido ao pequeno número de estudos incluídos (6 ensaios clínicos randomizados) e aos pacientes que sofreram AVC/AIT apresentarem dificuldades de comunicação, compreensão e envolvimento em atividades mentais complexas¹⁰⁴. Neste contexto, é necessário que os profissionais de saúde formulem intervenções comportamentais adaptadas às deficiências dos pacientes ou voltadas para os familiares e cuidadores responsáveis pela administração dos medicamentos.

Tabela 5 Revisões sistemáticas sobre intervenções para melhorar a adesão

Estudo	Resultados
CONN et al. 2015	Meta-análise mostrou que as intervenções foram mais efetivas em mulheres, idoso e moderada em pacientes de alto status socioeconômico. Intervenções que utilizam múltiplos componentes diferentes (como: ligações, incluindo o comportamento de adesão como um hábito diário, feedback para o paciente, automonitorização da pressão arterial, entrevista motivacional e embalagens especiais de medicamentos) e são realizadas ao longo de vários dias mostraram-se mais efetivas. As intervenções realizadas durante um período de tempo mais longo melhoraram a adesão do que aquelas realizadas em período mais curto ($p < 0,001$)
DE SIMONI et al. 2013	Meta-análise concluiu que as intervenções multifatoriais, incluindo a melhora na adesão à medicação pode reduzir a pressão arterial após acidente vascular cerebral / ataque isquêmico transitório. No entanto, não foi possível afirmar se isso ocorreu através de uma melhor adesão à medicação. O efeito da intervenção sobre a adesão dos pacientes aos medicamentos anti-hipertensivos foi pequeno e não significativo em qualquer um dos estudos
FLETCHER et al. 2015	Resultados da meta-análise demonstraram um efeito global pequeno, mas significativo sobre a adesão à medicação em favor de intervenções com o monitoramento da pressão arterial, com heterogeneidade moderada. Resultados combinados de 11 estudos demonstraram também um efeito significativo sobre a redução da pressão arterial diastólica, com baixa heterogeneidade
GWADRY-SRIDHAR et al. 2013	Os estudos apresentaram muitas diferenças metodológicas e não descreviam adequadamente as intervenções utilizadas e as medidas de mensuração da adesão ficando difícil a comparação. Intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos medicamentos pelos pacientes possuem o maior potencial em melhorar a adesão a terapia anti-hipertensiva
MORGADO et al. 2011	Quase todas as intervenções que foram eficazes no aumento da adesão à medicação eram complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias. Meta-análise de 2619 pacientes em 8 estudos encontrou que as intervenções realizadas por farmacêuticos reduziram significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,001$) e pressão arterial diastólica (PAD) ($P = 0,002$).

Tabela 5 Revisões sistemáticas sobre intervenções para melhorar a adesão (continuação)

OGEDGE SCHOENTHALER, 2006	E	Pouco mais da metade dos estudos (54%) revisados relatou uma melhoria estatisticamente significativa na adesão à medicação entre as intervenções empregadas e os cuidados habituais. Apresentaram um melhor resultado os grupos que o monitoramento da PA foi associado com outras intervenções para a melhora da adesão. Intervenções realizadas em ambientes de cuidados primários foram menos eficazes em comparação com os que ocorreram em hospitais ou ambientes não clínicos.
SCHROEDER et al. 2004		Em sete de nove estudos encontrou-se um aumento da adesão (aumento relativo de 8% a 19,6%) simplificando-se os regimes de administração, estratégias motivacionais foram bem-sucedida em 10 de 24 estudos com geralmente pequenos aumentos na adesão até no máximo de 23%. Intervenções complexas, que utilizaram mais de uma estratégia para o aumento da adesão em 8 dos 18 estudos mostraram resultados positivos.

6. CONCLUSÕES

- Todas as revisões sistemáticas mensuraram a adesão direta ou indiretamente evidenciada uma alta heterogeneidade nos estudos devido à falta de um padrão-ouro para a mensuração da adesão e as diferenças nas formas de análise utilizadas em cada estudo.
- Não foi identificada nenhuma revisão sistemática que avaliasse o melhor método de avaliação da adesão para pacientes hipertensos. No entanto todas as revisões sistemáticas descreveram as metodologias mais utilizadas para mensurar a adesão que foram: o autorrelato, a contagem de comprimidos e o monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS). Dentre as metodologias o monitoramento eletrônico de medicamentos vem sendo amplamente utilizado e parece contribuir para uma melhor compreensão do comportamento de não adesão, além de ter apresentado potencial de melhorar significativamente o controle da pressão arterial se for utilizado para as intervenções.
- Uma metanálise mostrou que as intervenções mostraram-se menos efetivas nos estudos de autorrelato, enquanto os maiores efeitos foram entre os estudos que utilizaram monitoramento eletrônico de medicamentos.
- Quatro meta-análises avaliaram as intervenções para melhorar a adesão dos pacientes hipertensos ao tratamento mostrando que os estudos apresentavam elevada heterogeneidade nos tipos de intervenções e nos métodos utilizados para medir a adesão. No entanto foi encontrado resultados positivos para as intervenções farmacêuticas complexas e multifacetadas (incluindo a gestão da terapia medicamentosa) e na atuação de diferentes profissionais de saúde as intervenções que foram eficazes no aumento da adesão aos medicamentos anti-hipertensivos e controle da pressão arterial são multifatoriais ou complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias e são realizadas ao longo de vários dias. Não existindo assim uma única intervenção que possa ser considerada como a melhor opção e evidenciando que a adesão ao tratamento é um processo

complexo que envolve muitas peculiaridades e conhecer esse processo e as características individuais dos pacientes é fundamental para a formulação de intervenções específicas de acordo com a necessidade de cada indivíduo.

- Foram identificadas várias fontes de heterogeneidade nas revisões sistemáticas e meta-análises sobre adesão dos pacientes hipertensos ao tratamento. Isso demonstra a necessidade de criação de critérios de qualidade específicos para estudos que avaliam a adesão.

REFERÊNCIAS

1. Pérez-Escamilla, B., Franco-Trigo, L., Moullin, J. C., Martínez-Martínez, F. & García-Corpas, J. P. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Prefer. Adherence* **9**, 569–78 (2015).
2. World Health Organization. WHO | Raised blood pressure. *World Heal. Organ.* 39–40 (2011).
3. Chelkeba, L., Dessie, S., Chelkeba, L., Med, J. R. & Aug, S. Antihypertension medication adherence and associated factors at Dessie. *Int. J. Res. Med. Sci.* **1**, 191–197 (2013).
4. Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J. & Burnier, M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Bmj* **336**, 1114 LP-1117 (2008).
5. Marshall, I. J., Wolfe, C. D. a & McKevitt, C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ* **345**, e3953–e3953 (2012).
6. Lagi, A., Rossi, A., Passaleva, M. T., Cartei, A. & Cencetti, S. Compliance with therapy in hypertensive patients. *Intern. Emerg. Med.* **1**, 204–208 (2006).
7. Erdine, S. & Arslan, E. Monitoring treatment adherence in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* **15**, 269–272 (2013).
8. Bastos-Barbosa, R. G. *et al.* Adesão ao tratamento e controle da pressão arterial em idosos com hipertensão. *Arq. Bras. Cardiol.* **99**, 636–641 (2012).
9. Silva, V., Grande, A. J., de Carvalho, A. P. V., Martimbianco, A. L. C. & Riera, R. C. Overview de revisões sistemáticas? um novo tipo de estudo. Parte II. *Sao Paulo Med. J.* **133**, 206–217 (2015).
10. Vrijens, B. *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 691–705 (2012).

11. Jay, S., Litt, I. F. & Durant, R. H. Compliance with therapeutic regimens. *J. Adolesc. Heal. Care* **5**, 124–136 (1984).
12. Urquhart, J. Pharmionics: Research on what patients do with prescription drugs. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **13**, 587–590 (2004).
13. Cramer, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal.* **11**, 44–47 (2008).
14. Matthes, J. & Albus, C. Verbesserung und auswirkungen medikament??ser therapietreue. *Dtsch. Arztebl. Int.* **111**, 41–47 (2014).
15. Mitchell, G. Adherence to medications: Towards a shared understanding. *Nurse Prescr.* **12**, 564–568 (2014).
16. Horne, R., Weinman, J., Barber, N. & Elliott, R. *Concordance, adherence and compliance in medicine taking.* (Springer-Verlag, 2005). doi:10.1007/SpringerReference_64584
17. Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P. & Yao, X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2008). doi:10.1002/14651858.CD000011.pub3
18. Payer, J., Killinger, Z., Ivana Šulková & Celec, P. Therapeutic adherence to bisphosphonates. *Biomed. Pharmacother.* **61**, 191–193 (2007).
19. Obreli-Neto, P. R. *et al.* Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia Methods for estimating adherence to the pharmacotherapy. *Rev. Bras. Farm* **93**, 403–410 (2012).
20. Lehane, E. & McCarthy, G. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int. J. Nurs. Stud.* **44**, 1468–1477 (2007).
21. MacLaughlin, E. J. *et al.* Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* **22**, 231–255 (2005).
22. Lowe, C. & Raynor, D. Intentional non-adherence in elderly patients: fact or fiction? *Pharm. J.* **265**, 19–20 (2000).

23. Elwyn, G., Edwards, A. & Britten, N. 'Doing prescribing': how doctors can be more effective. *BMJ Br. Med. J.* **327**, 864–867 (2003).
24. *Organização Mundial de Saúde (OMS). Adherence to long-term therapies: evidence for action.* (World Health Organization, 2003).
25. Horne, R. *et al.* Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* **8**, 24 (2013).
26. Kelly, M., McCarthy, S. & Sahm, L. J. Knowledge, attitudes and beliefs of patients and carers regarding medication adherence: A review of qualitative literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **70**, 1423–1431 (2014).
27. Osterberg, L. & Blaschke, T. Adherence to medication. *J. Hum. Hypertens.* **4 Suppl 1**, 43–6 (2005).
28. Jackevicius, C. A., Li, P. & Tu, J. V. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Primary Nonadherence After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **117**, 1028–1036 (2008).
29. Schlenk, E. A., Bernardo, L. M., Organist, L. A., Klem, M. Lou & Engberg, S. Optimizing Medication Adherence in Older Patients: A Systematic Review. *J. Clin. outcomes Manag.* **15**, 595–606 (2008).
30. Dimatteo, M. R., Lepper, H. S. & Croghan, T. W. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. *Arch Intern Med* **160**, 2101–2107 (2000).
31. Krousel-Wood, M. A. & Frohlich, E. D. Hypertension and Depression: Coexisting Barriers to Medication Adherence. *J. Clin. Hypertens.* **100**, 481–486 (2010).
32. Schoenthaler, A., Ogedegbe, G. & Allegrante, J. P. Self-Efficacy Mediates the Relationship Between Depressive Symptoms and Medication Adherence Among Hypertensive African Americans. *Heal. Educ. Behav.* **36**, 127–137 (2006).

33. Eze-Nliam, C. M., Thombs, B. D., Lima, B. B., Smith, C. G. & Ziegelstein, R. C. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J. Hypertens.* **28**, 1785–95 (2010).
34. Gellad, W. F., Grenard, J. L. & Marcum, Z. A. A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking Beyond Cost and Regimen Complexity. *Am J Geriatr Pharmacother* **9**, 11–23 (2011).
35. Cua, Y. M. & Kripalani, S. Medication use in the transition from hospital to home. *Ann. Acad. Med. Singapore* **37**, 136–141 (2008).
36. Choudhry, N. K. *et al.* The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch. Intern. Med.* **171**, 814–822 (2011).
37. Kripalani, S., Yao, X. & Haynes, B. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. *Arch Intern Med.* **167**, 540–550 (2007).
38. George, J., Phun, Y. T., Bailey, M. J., Kong, D. C. M. & Stewart, K. Development validation of the medication regimen complexity index. *Ann. Pharmacother.* **38**, 1369–1376 (2004).
39. Maimaris, W. *et al.* The Influence of Health Systems on Hypertension Awareness, Treatment, and Control: A Systematic Literature Review. *PLoS Med.* **10**, (2013).
40. Seligman, H. K. *et al.* Physician Notification of Their Diabetes Patients' Limited Health Literacy A Randomized Control Trial. *J. Gen. Intern. Med.* **20**, 1001–1007 (2005).
41. Vieira, A. C. e & Sichieri, R. Associação do status socioeconômico com obesidade. *Physis Rev. Saúde Coletiva* **18**, 415–426 (2008).
42. Saydah, S. H., Imperatore, G. & Beckles, G. L. Socioeconomic status and mortality: Contribution of health care access and psychological distress among U.S. adults with diagnosed diabetes. *Diabetes Care* **36**, 49–55 (2013).

43. Alsabbagh, M. H. D. W. *et al.* Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Value Heal.* **17**, 288–296 (2014).
44. DiMatteo, M. R. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quatitative Review of 50 years of Research. *Med. Care* **42**, 200–209 (2004).
45. Morrison, A. & Wertheimer, A. I. Compilation of quantitative overviews of studies of adherence. *Drug Inf. J.* **38**, 197–210 (2004).
46. Cherry, S. B., Benner, J. S., Hussein, M. A., Tang, S. S. & Nichol, M. B. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients (Structured abstract). *Value Heal.* **12**, 489–497 (2009).
47. Ho, P. M., Bryson, C. L. & Rumsfeld, J. S. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* **119**, 3028–3035 (2009).
48. Dewulf, N. D. L. S., Monteiro, R. A., Passos, A. D. C., Vieira, E. M. & Troncon, L. E. D. A. Compliance to drug therapy in university hospital outpatients with chronic digestive diseases . *Rev. Bras. Ciencias Farm. J. Pharm. Sci.* **42**, 575–584 (2006).
49. Kripalani, S., Yao, X. & Haynes, B. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. *Arch. Intern. Med.* **167**, 540–550 (2007).
50. Haynes, R. B. *et al.* Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane database Syst. Rev.* **2**, CD000011 (2005).
51. Pittman, D. G., Tao, Z., Chen, W. & Stettin, G. D. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am. J. Manag. Care* **16**, 568–576 (2010).
52. Spoelstra, S. L. & Given, C. W. Assessment and Measurement of Adherence to Oral Antineoplastic Agents. *Semin. Oncol. Nurs.* **27**, 116–132 (2011).

53. Lam, W. Y. & Fresco, P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res. Int.* **2015**, 217047 (2015).
54. Winkeljohn, D. L. Oral Chemotherapy Medications: The Need for a Nurse's touch. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **11**, 793–796 (2007).
55. Arnet, I., Walter, P. N. & Hersberger, K. E. Polymedication electronic monitoring system (POEMS) - a new technology for measuring adherence. *Front. Pharmacol.* **4 MAR**, 1–6 (2013).
56. Sedjo, R. L. & Devine, S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **125**, 191–200 (2011).
57. Hershman, D. L. *et al.* Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4120–4128 (2010).
58. Trauthman, S. C. Perfil farmacoterapêutico de hipertensos e diabéticos cadastrados em serviços de atenção básica e os fatores associados à adesão ao tratamento [Dissertação]. Tubarão: Universidade do sul de Santa Catarina. (Universidade do Sul de Santa Catarina, 2013).
59. Ben, Â. J. Confiabilidade e Análise de Desempenho de Dois Questionários de Avaliação da Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo: Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire. (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011).
60. Farmer, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin. Ther.* **21**, 1074–90; discussion 1073 (1999).
61. Kang, J., Park, Y.-S., Kim, S.-H., Kim, S.-H. & Jun, M.-Y. Modern Methods for Analysis of Antiepileptic Drugs in the Biological Fluids for Pharmacokinetics, Bioequivalence and Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **15**, 67 (2011).
62. DiMatteo, M. R., Giordani, P. J., Lepper, H. S. & Croghan, T. W. Patient

- adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med. Care* **40**, 794–811 (2002).
63. Buchanan, T. S. *et al.* Adherence to varenicline among african american smokers: An exploratory analysis comparing plasma concentration, pill count, and self-report. *Nicotine Tob. Res.* **14**, 1083–1091 (2012).
64. Hawwa, A. F. *et al.* The development of an objective methodology to measure medication adherence to oral thiopurines in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia-an exploratory study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **65**, 1105–1112 (2009).
65. Vrijens, B. *et al.* Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J. Clin. Pharmacol.* **45**, 461–467 (2005).
66. Borges, J. W. P. Instrumento de avaliação da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial: desenvolvimento e validação de conteúdo [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará. (2012).
67. Simoni, C. R. Avaliação do impacto de métodos de atenção farmacêutica em pacientes hipertensos não controlados [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. (2009).
68. 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Rev. da Soc. Bras. Cardiol.* **107**, 1–82 (2016).
69. Burgos, P. freitas M., Costa, W. da, Bombig, M. T. N. & Bianco, H. T. A obesidade como fator de risco para a hipertensão. *Revista Brasileira de Hipertensão* **21**, 68–74 (2014).
70. World Health Organization. *A GLOBAL BRIEF ON HYPERTENSION. World Health Day 2013* (2013). doi:10.1136/bmj.1.4815.882-a
71. Marshall, I. J., McKeivitt, C. & Wolfe, C. D. A. Lay perspectives on hypertension and medication adherence-a qualitative systematic review and narrative synthesis. *Cerebrovasc. Dis.* **33**, 831–832 (2012).

72. Munger, M. a, Van Tassell, B. W. & LaFleur, J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed: Medscape general medicine* **9**, 58 (2007).
73. Miranzi, S. de S. C., Ferreira, F. S., Iwamoto, H. H., Pereira, G. de A. & Miranzi, M. A. S. Qualidade de vida de indivíduos. *Texto Context. Enferm* **17**, 672–679 (2008).
74. Brown, M. T. & Bussell, J. K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin. Proc.* **86**, 304–314 (2011).
75. Dunbar-Jacob, J. & Mortimer-Stephens, M. K. Treatment adherence in chronic disease. in *Journal of Clinical Epidemiology* **54**, (2001).
76. Van Wijk, B. L. G., Klungel, O. H., Heerdink, E. R. & de Boer, A. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J. Hypertens.* **22**, 1831–1837 (2004).
77. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & Grp, P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys. Ther.* **89**, 873–880 (2009).
78. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* **62**, 1013–1020 (2009).
79. Shea, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol.* **7**, 10 (2007).
80. Thais Teles De Souza. Morbidade E Mortalidade Relacionadas a Medicamentos: Revisão Sistemática E Meta-Análise De Estudos Observacionais [Dissertação]. Curitiba: Universidade federal do Paraná. (2013).
81. Faggion Jr, C. M., Listl, S. & Giannakopoulos, N. N. The methodological

- quality of systematic reviews of animal studies in dentistry. *Vet. J.* **192**, 140–147 (2012).
82. Schroeder, K., Fahey, T. & Ebrahim, S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? (Structured abstract). *Arch. Intern. Med.* **164**, 722–732 (2004).
83. Morgado, M. P. *et al.* Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am. J. Heal. Pharm.* **68**, 241–253 (2011).
84. De Simoni, A., Hardeman, W., Mant, J., Farmer, A. J. & Kinmonth, A. L. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* **2**, e000251 (2013).
85. Conn, V. S., Ruppert, T. M., Chase, J. D., Enriquez, M. & Cooper, P. S. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Hypertens. Rep.* **17**, 94 (2015).
86. Gwady-Sridhar, F. H. *et al.* Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: A systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Heal.* **16**, 863–871 (2013).
87. Ogedegbe, G. & Schoenthaler, A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. **8**, 174–180 (2006).
88. Fletcher, B. R., Hartmann-Boyce, J., Hinton, L. & Mcmanus, R. J. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* **28**, 1209–1221 (2015).
89. Alghurair, S. A., Hughes, C. A., Simpson, S. H. & Guirguis, L. M. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization

- multidimensional adherence model. *J. Clin. Hypertens.* **14**, 877–886 (2012).
90. Wetzels, G. E. C., Nelemans, P., Schouten, J. S. & Prins, M. H. Facts and Fiction of Poor Compliance as a Cause of Inadequate Blood Pressure Control: A Systematic Review. *J. Hypertens.* **22**, 1849–55 (2004).
 91. Christensen, A., Osterberg, L. G. & Hansen, E. H. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J. Hypertens.* **27**, 1540–1551 (2009).
 92. Márquez Contreras, E. *et al.* Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Atención Primaria* **38**, 325–332 (2006).
 93. Espinosa García, J., Martell Claros, N., Llerena Ruiz, A. & Fernández Bergés Gurrea, D. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. *Semer. - Med. Fam.* **38**, 292–300 (2012).
 94. Iskedjian, M. *et al.* Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: Evidence from a meta-analysis. *Clin. Ther.* **24**, 302–316 (2002).
 95. Lewis, L. M. Factors Associated With Medication Adherence in Hypertensive Blacks. *J. Cardiovasc. Nurs.* **27**, 208–219 (2012).
 96. Booth, A. *et al.* The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst. Rev.* **1**, 2 (2012).
 97. Goldim, J. R. Conflitos de interesse e suas repercussões na ciência. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **28**, 3–4 (2006).
 98. Jung, O. *et al.* Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J. Hypertens.* **31**, 766–774 (2013).
 99. Bloch, K. V., Melo, A. N. De & Nogueira, A. R. [Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence].

- Cad. Saude Publica* **24**, 2979–84 (2008).
100. Corrao, G. *et al.* Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J. Hum. Hypertens.* **23**, 238–244 (2009).
 101. Rosamond, W. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2008 Update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* **117**, (2008).
 102. Machado, M., Bajcar, J., Guzzo, G. C. & Einarson, T. R. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: Systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann. Pharmacother.* **41**, 1569–1582 (2007).
 103. Renovato, R. & Freitas, M. De. Atenção farmacéutica na hipertensão arterial em uma farmacia de Dourados, Mato Grosso do Sul. *Infarma* 49–55 (2004).
 104. Birkinshaw, J., Hood, N. & Jonsson, S. Building Firm-Specific Advantages in Multinational Corporations: the Role of Subsidiary Initiative. *Strateg. Manag. J.* **19**, 221–241 (1998).
 105. Bramlage, P. & Hasford, J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment - a review. *Cardiovasc. Diabetol.* **8**, 18 (2009).
 106. Dunbar-Jacob, J., Dwyer, K. & Dunning, E. J. Compliance with antihypertensive regimen. *Ann. Behav. Med.* **13**, 31–39 (1991).
 107. Erdine, S. & Arslan, E. Monitoring treatment adherence in hypertension. *Curr Hypertens Rep* **15**, 269–272 (2013).
 108. Granger, B. B. & Bosworth, H. B. Medication adherence: emerging use of technology. *Curr. Opin. Cardiol.* **26**, 279–87 (2011).
 109. Harmon, G., Lefante, J. & Krousel-Wood, M. Overcoming barriers: the role of providers in improving patient adherence to antihypertensive medications. *Curr. Opin. Cardiol.* **21**, 310–315 (2006).

110. Krousel-Wood, M., Thomas, S., Muntner, P. & Morisky, D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr. Opin. Cardiol.* **19**, 357–62 (2004).
111. Krousel-Wood, M., Hyre, A., Muntner, P. & Morisky, D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* **20**, 296–300 (2005).
112. McDonald, H. P., Garg, A. X. & Haynes, R. B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* **288**, 2868–2879 (2002).
113. Morrison, A., Wertheimer, A. I. & Berger, M. L. Interventions to improve antihypertensive drug adherence: A quantitative review of trials. *Formulary* **35**, 234–255 (2000).
114. Rash, J. A., Lavoie, K. L., Feldman, R. D. & Campbell, T. S. Adherence to Antihypertensive Medications: Current Status and Future Directions. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* **8**, 1–13 (2014).
115. Roberts, M. E., Wheeler, K. J. & Neiheisel, M. B. Medication adherence part three: Strategies for improving adherence. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* **26**, 281–287 (2014).
116. Viera, A. J., Jamieson, B. & Dealleaume, L. Clinical inquiries. How effective are hypertension self-care interventions? *J. Fam. Pract.* **56**, 229–231 (2007).
117. Wheeler, K. J., Roberts, M. E. & Neiheisel, M. B. Medication adherence part two: Predictors of nonadherence and adherence. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* **26**, 225–232 (2014).
118. Aguiar, P. M. *et al.* Pharmaceutical care in hypertensive patients: A systematic literature review. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **8**, 383–396 (2012).
119. Carter, B. L., Bosworth, H. B. & Green, B. B. The Hypertension Team: The Role of the Pharmacist, Nurse, and Teamwork in Hypertension Therapy. *J. Clin. Hypertens.* **14**, 51–65 (2012).

120. Cheema, E., Sutcliffe, P. & Singer, D. R. J. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **78**, 1238–1247 (2014).
121. Boulware, L. E. *et al.* An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am. J. Prev. Med.* **21**, 221–232 (2001).
122. Ebrahim, S. Standing Group on Health Technology. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. **2**, (1998).
123. Glynn, L. G., Murphy, A. W., Smith, S. M., Schroeder, K. & Fahey, T. Self-monitoring and other non-pharmacological interventions to improve the management of hypertension in primary care: A systematic review. *Br. J. Gen. Pract.* **60**, 476–488 (2010).
124. Happe, L. E., Clark, D., Holliday, E. & Young, T. A systematic literature review assessing the directional impact of managed care formulary restrictions on medication adherence, clinical outcomes, economic outcomes, and health care resource utilization. *J. Manag. care Spec. Pharm.* **20**, 677–84 (2014).
125. Machado, M., Bajcar, J., Guzzo, G. C. & Einarson, T. R. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann. Pharmacother.* **41**, 1770–1781 (2007).
126. Radhakrishnan, K. The efficacy of tailored interventions for self-management outcomes of type 2 diabetes, hypertension or heart disease: A systematic review. *J. Adv. Nurs.* **68**, 496–510 (2012).
127. Simpson, S. H. *et al.* A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Bmj* **333**, 15 (2006).
128. Uhlig, K., Patel, K., Ip, S., Kitsios, G. D. & Balk, E. M. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic

- review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **159**, 185–194 (2013).
129. Verberk, W. J., Kroon, A. A., Kessels, A. G. H. & de Leeuw, P. W. Home Blood Pressure Measurement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 743–751 (2005).
 130. Anglada-Martinez, H. *et al.* Does mHealth increase adherence to medication? Results of a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* **69**, 9–32 (2015).
 131. Checchi, K. D., Huybrechts, K. F., Avorn, J. & Kesselheim, A. S. Electronic Medication Packaging Devices and Medication Adherence. *Jama* **312**, 1237 (2014).
 132. Claxton, A. J., Cramer, J. & Pierce, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* **23**, 1296–1310 (2001).
 133. Coleman, C. I. *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J. Manag. Care Pharm.* **18**, 527–39 (2012).
 134. Cutrona, S. L. *et al.* Modes of delivery for interventions to improve cardiovascular medication adherence. *American Journal of Managed Care* **16**, 929–942 (2010).
 135. Van Dalem, J., Krass, I. & Aslani, P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. *Int. J. Clin. Pharm.* **34**, 295–311 (2012).
 136. Gossec, L., Tubach, F., Dougados, M. & Ravaud, P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: A systematic literature review. *Am. J. Med. Sci.* **334**, 248–254 (2007).
 137. Hanghøj, S. & Boisen, K. A. Self-reported barriers to medication adherence among chronically ill adolescents: A systematic review. *J. Adolesc. Heal.* **54**, 121–138 (2013).
 138. Ingerski, L. M., Hente, E. A., Modi, A. C. & Hommel, K. A. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: A review of measures. *J. Pediatr.* **159**, 528–534 (2011).

139. Krueger, K. P., Berger, B. A. & Felkey, B. Medication Adherence and Persistence : A Comprehensive Review. **22**, 319–362 (2005).
140. Kuntz, J. L. *et al.* Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. *Patient Educ. Couns.* **97**, 310–326 (2014).
141. Laba, T. L. *et al.* Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: A systematic review. *Int. J. Cardiol.* **167**, 2430–2440 (2013).
142. Lehmann, A. *et al.* Assessing medication adherence: Options to consider. *Int. J. Clin. Pharm.* **36**, 55–69 (2014).
143. Look, K. A. Value-based insurance design and medication adherence: opportunities and challenges. *Am. J. Manag. Care* **21**, e78-90 (2015).
144. Mann, B. S. *et al.* Association between drug insurance cost sharing strategies and outcomes in patients with chronic diseases: A systematic review. *PLoS One* **9**, 1–8 (2014).
145. Mistry, N. *et al.* Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **22**, e177–e193 (2015).
146. Nieuwlaat, R. *et al.* in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Nieuwlaat, R.) 2–4 (John Wiley & Sons, Ltd, 2014). doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4
147. Park, L. G., Howie-Esquivel, J. & Dracup, K. A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. *J. Adv. Nurs.* **70**, 1932–1953 (2014).
148. Peterson, A. M., Takiya, L. & Finley, R. Meta_Analysis of Trials os Interventions to Improve Medication Adherence. *Am J Heal. Syst Pharm* **60**, 1–11 (2003).
149. Rich, A., Brandes, K., Mullan, B. & Hagger, M. S. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J. Behav. Med.*

- 38**, 673–688 (2015).
150. Ruppap, T. M. *et al.* Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Improvement of Medication Adherence. *Int. J. Behav. Med.* **22**, 699–708 (2015).
 151. Sarayani, A. *et al.* A comprehensive review of adherence to diabetes and cardiovascular medications in Iran; implications for practice and research. *J. Diabetes Metab. Disord.* **12**, 57 (2013).
 152. Teeter, B. S. & Kavookjian, J. Telephone-based motivational interviewing for medication adherence: a systematic review. *Transl. Behav. Med.* **4**, 372–381 (2014).
 153. Van Camp, Y. P., Van Rompaey, B. & Elseviers, M. M. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 761–770 (2013).
 154. Viswanathan, M. *et al.* Annals of Internal Medicine Review Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann Intern Med* 785–795 (2012).
 155. Xu, A., Chomutare, T. & Iyengar, S. Persuasive attributes of medication adherence interventions for older adults: A systematic review. *Technol. Heal. Care* **22**, 189–198 (2014).

APÊNDICES

Apêndice A: Características das Revisões sistemáticas incluídas

ALGHURAIR et al. 2012	
Objetivo do estudo	Descrever os instrumentos de avaliação da adesão autorrelatada e determinar quais as dimensões do modelo de Adesão da OMS foram incluídos nesses instrumentos
Número de estudos	7
Características dos estudos incluídos	Estudos observacionais e experimentais
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato
Metanálise	Não
Principais resultados	A Escala de Adesão de Morisky foi o instrumento mais utilizado, 42 (57%) dos estudos; Nenhum dos instrumentos identificadas mediu todas as dimensões do Modelo Multidimensional de adesão da OMS; as barreiras mais estudados foram as relacionadas ao paciente como lembrar de tomar os medicamentos, as crenças dos pacientes sobre a hipertensão e os medicamentos anti-hipertensivos
Principais Conclusões	Obstáculos relacionados com o paciente foram os mais identificados. A maioria dos estudos não tem evidência para Confiabilidade e validade. A complexidade desse comportamento requer medidas de autorrelato robustos e a inclusão de barreiras relevantes para cada população de paciente com intervenções específicas. Pesquisa futura deve considerar tanto as propriedades psicométricas medidas de autorrelato e o uso de multidimensional modelo de aderência para orientar a medição de barreiras à adesão para ajudar os clínicos e investigadores na compreensão e otimização da terapêutica medicamentosa e reduzir a carga de hipertensão não controlada.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Moderada (7 pontos AMSTAR)
ALSABAGH et al. 2014	
Objetivo do estudo	Buscar associação entre status socioeconômico e não adesão aos medicamentos anti-hipertensivos
Número de estudos	56 estudos
Características dos estudos incluídos	Qualidade alta (8 pontos AMSTAR)
Métodos de avaliação da adesão	Dados de prescrição eletrônica de base populacional
Metanálise	Sim
Principais resultados	O alto status socioeconômico reduziu a estimativa de risco de não adesão em 31 de 40 estudos examinados; no entanto, o efeito oposto só foi observado em 8 de 40 estudos examinados. Assim, essa revisão sistemática confirma e caracteriza resultados inconsistentes.

Principais Conclusões	Os estudos incluídos não encontraram uma forte associação entre o baixo status socioeconômico e a não adesão para medicamentos anti-hipertensivos. Contudo, a maioria dos estudos apresentaram muitas limitações na avaliação das características socioeconômicas. Estudos futuros são necessários para determinar se há uma associação mais forte.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Alta (8 pontos AMSTAR)
CHRISTENSEN et al. 2009	
Objetivo do estudo	Buscar publicações que usaram o monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS) na avaliação da adesão aos anti-hipertensivos orais.
Número de estudos	62
5Características dos estudos incluídos	Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados
Método (s) de avaliação da adesão presente nos estudos	Monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS)
Metanálise	Não
Principais resultados	As taxas de adesão, de uma forma geral, foram altas. A qualidade dos estudos foi baixa, de acordo com os critérios de qualidade propostos por Haynes et al., apenas 3 estudos foram considerados de boa qualidade (ensaios clínicos randomizados). O monitoramento eletrônico contribui para uma melhor compreensão do comportamento de não adesão do que a contagem de comprimidos.
Principais Conclusões	O monitoramento eletrônico tem sido usado principalmente como uma ferramenta de medição, mas parece ter o potencial de melhorar significativamente o controle da pressão arterial se for utilizado para as intervenções. A evidência geral que pode ser derivada dos estudos é relativamente baixa, mais mostra que a qualidade dos estudos vem melhorando nos últimos anos.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Alta (8 pontos AMSTAR)
CONN et al. 2015	
Objetivo do estudo	Sintetizar as intervenções utilizadas para melhorar a adesão à medicação em pacientes adultos com hipertensão
Número de estudos	101
Características dos estudos incluídos	Ensaios clínicos
Métodos de avaliação da adesão	Contagem de comprimidos, taxa de posse de medicamentos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato.
Metanálise	Sim

Principais resultados	<p>43% dos estudos utilizaram o autorrelato para medir a adesão. Intervenções mostraram um menor efeito nos estudos de autorrelato, enquanto os maiores efeitos foram entre os estudos com medidas de monitoramento eletrônico da adesão. Intervenções que melhoraram a adesão aos medicamentos anti-hipertensiva foram mais efetivas em mulheres, idoso e moderada em pacientes de alto status socioeconômico. Intervenções que utilizam múltiplos componentes diferentes (como: Ligações, incluindo o comportamento de adesão como um hábito diário, feedback para o paciente, automonitorização da Pressão arterial, entrevista motivacional e embalagens especiais de medicamentos) e são realizadas ao longo de vários dias mostraram-se mais efetivas.</p>
Principais Conclusões	<p>Pequenos aumentos na adesão à medicação podem ajudar a reduzir o risco de doença cardiovascular através de um melhor controle da pressão arterial. A baixa taxa de melhora na adesão encontrada nesta e em meta-análises anteriores demonstram a dificuldade em mudar comportamento de adesão. Os profissionais de saúde precisam entender os desafios na mudança deste comportamento e fazer dele uma prioridade na prestação de cuidados. Futuros projetos de pesquisa devem incorporar métodos com menos ameaças de viés, especialmente evitando medidas de adesão autorrelatada.</p>
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Alta (9 pontos AMSTAR)
CONTRERAS et al. 2006	
Objetivo do estudo	Fazer uma análise dos estudos publicados na Espanha entre 1984 e 2005 sobre a adesão à Farmacoterapia da hipertensão arterial
Número de estudos	24
Características dos estudos incluídos	Estudos de acompanhamento (observacionais longitudinal) e ensaios clínicos
Métodos de avaliação da adesão	Monitoramento eletrônico de medicamentos (MEMS) e contagem de comprimidos
Metanálise	Não
Principais resultados	<p>32.78% dos hipertensos incluídos nos diferentes estudos deixaram de tomar pelo menos 6 comprimidos mensais. Houve uma diminuição de 12,1% das taxas de não adesão entre a revisão atual e uma revisão anterior (2001). No entanto, a porcentagem de pacientes que não apresentam uma boa adesão ao tratamento obtido em estudos realizados entre 2001 e 2005 foi de 17,84%. A porcentagem de falha no tratamento farmacológico da hipertensão na Espanha está diminuindo nos últimos anos, mas permanece elevada.</p>
Principais Conclusões	<p>A baixa adesão à farmacoterapia na Espanha é muito elevada, embora uma diminuição progressiva seja observada nos últimos anos. Assim, consideramos como prioridade estudos que se proponham a conhecer a evolução da adesão à farmacoterapia na Espanha e em diferentes populações de hipertensos, bem como o desenvolvimento de estratégias de intervenção para melhorar a adesão.</p>

Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (3 pontos AMSTAR)
DE SIMONI et al. 2013	
Objetivo do estudo	Determinar se as intervenções incluindo componentes para melhorar a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos em pacientes pós-Acidente vascular cerebral / Ataque isquêmico transitório e melhora do controle da pressão arterial.
Número de estudos	6
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado.
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato.
Metanálise	Sim.
Principais resultados	<p>O efeito da intervenção sobre a adesão dos pacientes aos medicamentos anti-hipertensivos foi pequeno e não significativo em qualquer um dos estudos. A adesão foi autorrelatada em 2 estudos, indefinida em 1 e avaliados a partir de dados de prescrição (persistência do uso de anti-hipertensivos) em um estudo mais aprofundado. Três ensaios clínicos relataram adesão e alterações na pressão arterial e não encontraram efeito significativo sobre nenhum resultado.</p>
Principais Conclusões	Intervenções multifatoriais, incluindo a melhora na adesão à medicação pode reduzir a pressão arterial após acidente vascular cerebral / ataque isquêmico transitório. No entanto, não foi possível afirmar se isso ocorreu através de uma melhor adesão à medicação. São necessários ensaios de intervenções bem caracterizados para melhorar a adesão à medicação e os resultados clínicos com medição para longo prazo.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Moderada (7 pontos AMSTAR).
EZE-NLIAM et al. 2010	
Objetivo do estudo	Avaliar a força e a consistência das evidências sobre a relação entre depressão e adesão aos medicamentos anti-hipertensivos.
Número de estudos	8
Características dos estudos incluídos	Estudos observacionais.
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato (5), adesão através prontuário eletrônico, avaliação das prescrições de medicamentos, distribuição ou registros de recarga (3).
Metanálise	Não
Principais resultados	Um total de 42,790 pacientes foi incluído nos estudos. 95% destes eram de um único estudo. Apenas 4 dos estudos tinham como objetivo primordial avaliar a relação entre adesão e depressão. As taxas de adesão variaram de 29% a 91%. Havia resultados muito divergentes dentro e entre os estudos. Todos os estudos relataram pelo menos uma bivariada ou multivariada relação significativa negativa entre a depressão e a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos. Resultados não significativos estatisticamente nas análises bivariadas ou multivariadas foram relatados em 6 dos 8 estudos.

Principais Conclusões	Todos os estudos relataram relações estatisticamente significativas entre depressão e baixa adesão aos medicamentos anti-hipertensivos, mas definitivas conclusões não podem ser tiradas por causa da grande heterogeneidade em relação aos estudos entre a avaliação de depressão e adesão, bem como inconsistências nos resultados dentro e entre os estudos. Estudos adicionais devem ser realizados para esclarecer esta relação.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Moderada (7 pontos AMSTAR).

FLETCHER et al. 2015

Objetivo do estudo	Sintetizar a literatura para determinar o efeito do automonitoramento da pressão arterial na adesão à farmacoterapia, persistência no uso de medicamentos e no estilo de vida em pessoas com hipertensão.
Número de estudos	28
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado.
Métodos de avaliação da adesão	Monitoramento eletrônico (5), contagem de Pílulas (8), dados coletados em farmácia (6) e por autorrelato (9). Três ensaios usaram 2 categorias de medida.
Metanálise	Sim
Principais resultados	Resultados combinados de 13 estudos demonstraram um efeito global pequeno, mas significativo sobre a adesão à medicação em favor de intervenções com o monitoramento da pressão arterial, com heterogeneidade moderada. Resultados combinados de 11 estudos demonstraram também um efeito significativo sobre a redução da pressão arterial diastólica, com baixa heterogeneidade.
Principais Conclusões	O automonitoramento da pressão arterial pode contribuir para a melhoria da adesão aos medicamentos em pacientes hipertensos. No entanto, as evidências para o efeito deste monitoramento nas mudanças no estilo de vida e na persistência no uso dos medicamentos é escassa, de má qualidade, e seus benefícios são de pouca relevância clínica.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Alta (9 pontos AMSTAR)

GARCIA et al. 2012

Objetivo do estudo	Atualizar a questão da adesão terapêutica à hipertensão arterial em todo o mundo, com especial atenção para a Espanha e fazer uma avaliação crítica da evolução da adesão terapêutica durante o período de 1975-2011.
Número de estudos	35
Características dos estudos incluídos	Estudos de acompanhamento (observacionais longitudinal) e Ensaio clínico
Métodos de avaliação da adesão	Contagem de comprimidos e Monitoramento eletrônico de medicamentos

Metanálise	Não
Principais resultados	Um total de 8623 doentes hipertensos foi incluído nessa revisão, dos quais 25,62% não tinham uma boa adesão (n = 2209; 95%) e 74,38% tiveram uma boa adesão (n = 6414; 95%). A média ponderada de não adesão foi 37,60%
Principais Conclusões	A baixa adesão ao tratamento no mundo é muito alta, mas podemos verificar que estratégias são capazes de melhorar a adesão, principalmente quando é utilizada uma combinação de estratégias. Consideramos, portanto, uma prioridade estudos para determinar evolução da adesão ao tratamento da hipertensão em todo o mundo, em diferentes tipos de populações de hipertensos, e o desenvolvimento de estratégias de intervenção para melhorar esse problema.
Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (3 pontos AMSTAR)

GWADRY-SRIDHAR et al. 2013

Objetivo do estudo	Revisar sistematicamente as evidências sobre o impacto das intervenções para melhorar a adesão à medicação em adultos com uso de medicamentos anti-hipertensivos
Número de estudos	97
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado, Estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, Estudos transversais e revisões sistemáticas.
Métodos de avaliação da adesão	Contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato.
Metanálise	Não
Principais resultados	Um total de 19 estudos não forneceu informações sobre a validade ou confiabilidade da medida de autorrelato. Os estudos apresentaram muitas diferenças metodológicas e não descreviam adequadamente as intervenções utilizadas e as medidas de mensuração da adesão ficando difícil a comparação.
Principais Conclusões	Intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos medicamentos pelos pacientes possuem o maior potencial em melhorar a adesão a terapia anti-hipertensiva. No entanto, foram identificadas várias limitações desses estudos, pesquisas futuras devem usar medidas validadas de avaliação da adesão.
Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (4 pontos AMSTAR)

ISKEDJIAN et al. 2002

Objetivo do estudo	Examinar a relação entre a frequência diária da administração de medicamentos anti-hipertensivos e a taxa de adesão.
Número de estudos	8
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos.
Métodos de avaliação da adesão	Contagem de comprimidos, taxa de posse de medicamentos e monitoramento eletrônico de medicamentos.

Metanálise	Sim
Principais resultados	<p>Oito estudos envolvendo um total de 11,485 observações foram incluídas (1830 para dosagem de uma vez ao dia, 4405 para dosagem de duas vezes ao dia, 4147 para dosagens maiores que 2 vezes ao dia e, em 9655 para múltiplas dosagens), em que o principal objetivo foi avaliar a adesão. A adesão média taxa de dosagem para 1 vez ao dia (91,4%, DP = 2,2%) foi significativamente mais elevada ($Z = 4,46$, $P < 0,001$) do que para múltiplas dosagens (83,2%, DP = 3,5%). Esta taxa foi também significativamente mais alta ($Z = 2,22$, $P = 0,026$) do que para duas vezes ao dia (92,7% [DP = 2,3%] vs 87,1% [DP = 2,9%]). A diferença em taxas de adesão entre a dosagem duas vezes ao dia (90,8%, DP = 4,7%) e maior que duas vezes (86,3%, DP = 6,7%) não foi estatisticamente significativa ($Z = 1,82$, $P = 0,069$).</p>
Principais Conclusões	<p>Os resultados desta meta-análise demonstram que regimes de dosagem de uma vez ao dia para medicamentos anti-hipertensivos estão associados com taxas de adesão mais elevados do que regimes de duas vezes ao dia ou dosagens múltiplas. A comparabilidade das análises na frequência de dosagens não resultar em uma diferença estatisticamente significativa em taxas de adesão, possivelmente devido ao poder estatístico insuficiente.</p>
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Moderada (7 pontos AMSTAR).

LEWIS, 2012

Objetivo do estudo	Determinar os fatores associados à adesão à medicação em pacientes negros com hipertensão.
Número de estudos	18
Características dos estudos incluídos	Estudos transversais (11), longitudinais (1) e qualitativos (6)
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato, taxa de posse e contagem de comprimidos.
Metanálise	Não
Principais resultados	<p>Foram incluídos 18 estudos transversais ou qualitativos que mensuraram a adesão através de autorrelato, em pacientes negros de baixa renda. Fatores como auto-eficácia, depressão, comunicação médico-paciente e problemas relacionados a sistema de saúde foram associados com a adesão à medicação.</p>
Principais Conclusões	<p>Os resultados de estudos existentes devem ser interpretados com cautela devido às suas limitações metodológicas. Apesar destas limitações da literatura atual, os fatores identificados fornecem informações importantes em relação ao cuidado dos hipertensos negros. Tendo em conta que a auto-eficácia, a comunicação da equipe de saúde, e fatores relacionados ao sistema são modificáveis e depressão pode ser tratada, eles podem ser o foco das intervenções para aumentar a adesão à medicação. Estudos longitudinais com amostras heterogêneas de negros hipertensos são fundamentais para que as intervenções específicas possam ser desenvolvidas para esta população vulnerável.</p>
Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (3 pontos AMSTAR)

MORGADO et al. 2011	
Objetivo do estudo	Avaliar as intervenções farmacêuticas no controle da PA e na adesão aos medicamentos
Número de estudos	15
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico Randomizado e Ensaio clínico de grupo único
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato (por meio de questionário ou questionamento direto), contagem de comprimidos, A análise dos dados de prescrição de recarga e os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida.
Metanálise	Sim (8 estudos)
Principais resultados	Nos estudos foram testando 16 intervenções diferentes contendo dados sobre 3280 pacientes. Embora 87,5% da intervenção tenham resultado em melhorias significativas nos resultados tratamento, apenas 43,8% das intervenções foram associados com significativos aumentos de escala em adesão à medicação. Quase todas as intervenções que foram eficazes no aumento da aderência à medicação eram complexas, incluindo combinações de diferentes estratégias. Metanálise de 2619 pacientes em 8 estudos encontrou que as intervenções realizadas por farmacêuticos reduziram significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,001$) e pressão arterial diastólica (PAD) ($P = 0,002$). A revisão da literatura e metanálise mostrou que as intervenções farmacêuticas podem melhorar significativamente a adesão à medicação, controle de PAS, PAD, e pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial. Intervenções foram complexas e multifacetadas e incluindo gestão de medicamentos em todos os estudos analisados.
Principais Conclusões	
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade Moderada (7 pontos AMSTAR).
OGEGEBE E SCHOENTHALER, 2006	
Objetivo do estudo	Avaliar as evidências da monitorização da pressão arterial na adesão aos medicamentos anti-hipertensivos
Número de estudos	11
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizados.
Métodos de avaliação da adesão	Contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos e autorrelato.
Metanálise	Não
Principais resultados	Seis dos 11 ECR relataram melhora estatisticamente significativa na adesão à medicação; 84% destes eram intervenções complexas que envolvem o uso do monitoramento da pressão arterial em combinação com outras estratégias de reforço de adesão tais como aconselhamento aos pacientes por enfermeiros, farmacêuticos, ou um sistema de lembretes no telefone; educação do paciente; e o uso de lembretes de medicação cronometrados. Intervenções realizadas em ambientes de cuidados primários não foram eficazes em comparação com os que ocorreram em hospitais ou ambientes não clínicos.

Principais Conclusões	Apenas pouco mais da metade dos estudos (54%) revisados relatou uma melhoria estatisticamente significativa na adesão à medicação entre as intervenções empregadas e os cuidados habituais. Apresentaram um melhor resultado os grupos que o monitoramento da PA foi associado com outras intervenções para a melhora da adesão. Futuros estudos são necessários para investigar a eficácia do monitoramento da PA em ambientes de cuidados primários, bem como para testar o papel deste monitoramento na adesão e no controle da PA.
Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (4 pontos AMSTAR)
PÉREZ- ESCAMILLA et, al. 2015	
Objetivo do estudo	Identificar questionários validados para avaliar a adesão aos tratamentos anti-hipertensivos que tenham pelo menos uma medida de validade e confiabilidade.
Número de estudos	12
Características dos estudos incluídos	Não especificado no estudo
Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato (Questionários)
Metanálise	Não
Principais resultados	Um total de 234 estudos foram identificados. Destes 12 preencheram os critérios de elegibilidade. Dos quais seis foram questionários validados: o Morisky-Green-Levine (MGL); Brief Medication Questionnaire (BMQ); Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale (HB Comp Scale) ; Escala de adesão à Medicação de Morisky (MMAS-8) ; Adesão ao tratamento Questionário para pacientes com hipertensão (TAQPH); e Martín-Bayarre-Grau (MBG). Os questionários variaram de 4 a 28 itens. A consistência interna, α de Cronbach avaliada variou 0,43-0,889. Técnicas estatísticas adicionais para avaliar as propriedades psicométricas utilizadas encontraram muitas variedades entre os estudos.
Principais Conclusões	Nenhum dos seis questionários identificados pode ser considerado um padrão-ouro. No entanto, esta revisão vai ajudar os profissionais de saúde na seleção do instrumento mais adequado para suas circunstâncias individuais
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade alta (8 pontos AMSTAR)
SCHROEDER et al., 2004	
Objetivo do estudo	Eficácia das intervenções para melhorar a adesão à Farmacoterapia no controle da Hipertensão arterial
Número de estudos	38
Características dos estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado.

Métodos de avaliação da adesão	Autorrelato, contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico de medicamentos, níveis plasmáticos de fármacos.
Metanálise	Não
Principais resultados	58 intervenções diferentes realizadas em 15519 pacientes foram encontradas. A duração do seguimento variou de 2 a 60 meses. Os estudos apresentaram muita heterogeneidade nas intervenções e nos métodos utilizados para medir a adesão, não sendo possível resumir os resultados. Em sete de nove estudos encontrou-se um aumento da adesão (aumento relativo de 8% a 19,6%) simplificando-se os regimes de administração, estratégias motivacionais foram bem-sucedida em 10 de 24 estudos com geralmente pequenos aumentos na adesão até no máximo de 23%. Intervenções complexas, que utilizaram mais de uma estratégia para o aumento da adesão em 8 dos 18 estudos mostraram resultados positivos.
Principais Conclusões	A simplificação dos regimes de dosagem parece ser a intervenção mais promissora para aumentar a adesão ao medicamento para baixar a pressão arterial. As evidências dos efeitos de intervenções motivacionais são complexas e inconclusivas. Os resultados desta revisão devem ser interpretados com cautela por causa da má qualidade metodológica e heterogeneidade de muitos estudos incluídos nesta revisão. Nossos resultados enfatizam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados com poder suficiente e metodologia rigorosa.
Qualidade da Revisão Sistemática	Qualidade moderada (7 pontos AMSTAR).
WETZELS et, al. 2004	
Objetivo do estudo	Fornecer uma visão geral da adesão aos medicamentos anti-hipertensivos avaliada em estudos que utilizaram o monitoramento eletrônico de Medicamentos
Número de estudos	20
Características dos estudos incluídos	9 estudos observacionais, 11 Estudos controlados randomizados
Métodos de avaliação da adesão	Monitoramento eletrônico de medicamentos
Metanálise	Não
Principais resultados	Os estudos incluídos utilizaram métodos muito variados para quantificar a adesão. A maioria apresentou como objetivo comparar os regimes de 1 dosagem ao dia com os de 2 dosagens e comparar a adesão a medicamentos anti-hipertensivos diferentes. Os pacientes que faziam uso de apenas 1 dose por dia mostram uma adesão maior (estatisticamente significativa) em relação aos que utilizavam 2 doses.
Principais Conclusões	Embora a baixa adesão seja considerada um fator importante para o controle da pressão arterial inadequado, não existe, atualmente, evidências científicas convincentes para apoiar esta hipótese. A relação entre a adesão do paciente e controle da pressão arterial ainda não foi devidamente estabelecida devido à grande variação entre os métodos para a avaliação da adesão e a inconsistência dos resultados dos estudos.
Qualidade da Revisão Sistemática	Baixa qualidade (4 pontos AMSTAR)

Apêndice B: Referências das Revisões Sistemáticas incluídas

ALGHURAIR, S. A. et al. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization multidimensional adherence model. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 12, p. 877–886, 2012.

ALSABBAGH, M. H. D. W. et al. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. **Value in Health**, v. 17, n. 2, p. 288–296, 2014.

CHRISTENSEN, A.; OSTERBERG, L. G.; HANSEN, E. H. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. **Journal of hypertension**, v. 27, n. 8, p. 1540–1551, 2009.

CONN, V. S. et al. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 12, p. 94, 11 dez. 2015.

DE SIMONI, A. et al. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 4, p. e000251, 2013.

ESPINOSA GARCÍA, J. et al. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. **SEMERGEN - Medicina de Familia**, v. 38, n. 5, p. 292–300, jul. 2012.

EZE-NLIAM, C. M. et al. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 9, p. 1785–95, 2010.

FLETCHER, B. R. et al. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Hypertension**, v. 28, n. 10, p. 1209–1221, 2015.

GWADRY-SRIDHAR, F. H. et al. Impact of interventions on medication adherence

and blood pressure control in patients with essential hypertension: A systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. **Value in Health**, v. 16, n. 5, p. 863–871, 2013.

ISKEDJIAN, M. et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: Evidence from a meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 302–316, 2002.

LEWIS, L. M. Factors Associated With Medication Adherence in Hypertensive Blacks. **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 27, n. 3, p. 208–219, 2012.

MÁRQUEZ CONTRERAS, E. et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. **Atención Primaria**, v. 38, n. 6, p. 325–332, out. 2006.

MORGADO, M. P. et al. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 3, p. 241–253, 12 abr. 2011.

OGEGEBE, G.; SCHOENTHALER, A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 8, n. 3, p. 174–180, 2006.

PÉREZ-ESCAMILLA, B. et al. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. **Patient preference and adherence**, v. 9, p. 569–78, 2015.

SCHROEDER, K.; FAHEY, T.; EBRAHIM, S. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure–Lowering Medication in Ambulatory Care? **American Medical Association**, v. 164, 2004.

WETZELS, G. E. C. et al. Facts and Fiction of Poor Compliance as a Cause of Inadequate Blood Pressure Control: A Systematic Review. **Journal of Hypertension**, v. 22, n. 10, p. 1849–55, 2004.

Apêndice C: Revisões Sistemáticas excluídas da *Overview* e os motivos da exclusão

Motivo de exclusão	Estudo (autor e ano)
Não é uma Revisão Sistemática	BRAMLAGE; HASFORD, 2009; CHELKEBA et al., 2013; DUNBAR-JACOB; DWYER; DUNNING, 1991; ERDINE; ARSLAN, 2013; GRANGER; BOSWORTH, 2011; HARMON; LEFANTE; KROUSEL-WOOD, 2006; JUNG et al., 2013; KROUSEL-WOOD et al., 2004, 2005; LAM; FRESCO, 2015; MCDONALD; GARG; HAYNES, 2002; MORRISON; WERTHEIMER; BERGER, 2000; RASH et al., 2014; ROBERTS; WHEELER; NEIHEISEL, 2014; VIERA; JAMIESON; DEALLEAUME, 2007; WHEELER; ROBERTS; NEIHEISEL, 2014
Adesão não é o desfecho principal	AGUIAR et al., 2012; BOULWARE et al., 2001; CARTER; BOSWORTH; GREEN, 2012; CHEEMA; SUTCLIFFE; SINGER, 2014; EBRAHIM, 1998; GLYNN et al., 2010; HAPPE et al., 2014; MACHADO et al., 2007; MAIMARIS et al., 2013; RADHAKRISHNAN, 2012; SIMPSON et al., 2006; UHLIG et al., 2013; VERBERK et al., 2005
Outras doenças	ANGLADA-MARTINEZ et al., 2015; CHECCHI et al., 2014; CLAXTON; CRAMER; PIERCE, 2001; COLEMAN et al., 2012; CUTRONA et al., 2010; GELLAD; GRECARD; MARCUM, 2011; GOSSEC et al., 2007; HANGHØJ; BOISEN, 2013; HORNE et al., 2013; INGERSKI et al., 2011; KELLY; MCCARTHY; SAHM, 2014; KRIPALAMI; YAO; HAYNES, 2007; KRUEGER; BERGER; FELKEY, 2005; KUNTZ et al., 2014; LABA et al., 2013; LEHMANN et al., 2014; LOOK, 2015; MANN et al., 2014; MISTRY et al., 2015; NIEUWLAAT et al., 2014; PARK; HOWIE-ESQUIVEL; DRACUP, 2014; PETERSON; TAKIYA; FINLEY, 2003; RICH et al., 2015; RUPPAR et al., 2015; SARAYANI et al., 2013; TEETER; KAVOOKJIAN, 2014; VAN CAMP; VAN ROMPAEY; ELSEVIERS, 2013; VAN DALEM; KRASS; ASLANI, 2012; VISWANATHAN et al., 2012; VRIJENS et al., 2012; XU; CHOMUTARE; IYENGAR, 2014

Apêndice D: Referências das Revisões Sistemáticas excluídas da *Overview*

AGUIAR, P. M. et al. Pharmaceutical care in hypertensive patients: A systematic literature review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 8, n. 5, p. 383–396, 2012.

ANGLADA-MARTINEZ, H. et al. Does mHealth increase adherence to medication? Results of a systematic review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 69, n. 1, p. 9–32, 2015.

BOULWARE, L. E. et al. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 21, n. 3, p. 221–232, 2001.

BRAMLAGE, P.; HASFORD, J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment - a review. **Cardiovascular Diabetology**, v. 8, n. 1, p. 18, 2009.

CARTER, B. L.; BOSWORTH, H. B.; GREEN, B. B. The Hypertension Team: The Role of the Pharmacist, Nurse, and Teamwork in Hypertension Therapy. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 1, p. 51–65, jan. 2012.

CHECCHI, K. D. et al. Electronic Medication Packaging Devices and Medication Adherence. **Jama**, v. 312, n. 12, p. 1237, 2014.

CHEEMA, E.; SUTCLIFFE, P.; SINGER, D. R. J. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 6, p. 1238–1247, 2014.

CHELKEBA, L. et al. Antihypertension medication adherence and associated factors at Dessie. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 191–197, 2013.

CLAXTON, A. J.; CRAMER, J.; PIERCE, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 8, p. 1296–1310, 2001.

COLEMAN, C. I. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. **Journal of managed care pharmacy: JMCP**, v. 18, n. 7, p. 527–39, 2012.

CUTRONA, S. L. et al. **Modes of delivery for interventions to improve cardiovascular medication adherence** *American Journal of Managed Care*, 2010.

DUNBAR-JACOB, J.; DWYER, K.; DUNNING, E. J. Compliance with antihypertensive regimen. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 13, n. 1, p. 31–39, 1991.

EBRAHIM, S. Standing Group on Health Technology. **Health Technology Assessment**, v. 2, n. 13, 1998.

ERDINE, S.; ARSLAN, E. Monitoring treatment adherence in hypertension. **Curr Hypertens Rep**, v. 15, n. 4, p. 269–272, 2013.

GELLAD, W. F.; GREARD, J. L.; MARCUM, Z. A. A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking Beyond Cost and Regimen Complexity. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 9, n. 1, p. 11–23, 2011.

GLYNN, L. G. et al. Self-monitoring and other non-pharmacological interventions to improve the management of hypertension in primary care: A systematic review. **British Journal of General Practice**, v. 60, n. 581, p. 476–488, 2010.

GOSSEC, L. et al. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: A systematic literature review. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 334, n. 4, p. 248–254, 2007.

GRANGER, B. B.; BOSWORTH, H. B. Medication adherence: emerging use of technology. **Current opinion in cardiology**, v. 26, n. 4, p. 279–87, 2011.

HANGHØJ, S.; BOISEN, K. A. Self-reported barriers to medication adherence among chronically ill adolescents: A systematic review. **Journal of Adolescent Health**, v. 54, n. 2, p. 121–138, 2013.

HAPPE, L. E. et al. A systematic literature review assessing the directional impact of managed care formulary restrictions on medication adherence, clinical outcomes, economic outcomes, and health care resource utilization. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 20, n. 7, p. 677–84, 2014.

HARMON, G.; LEFANTE, J.; KROUSEL-WOOD, M. Overcoming barriers: the role of providers in improving patient adherence to antihypertensive medications. **Current opinion in cardiology**, v. 21, n. 4, p. 310–315, 2006.

HORNE, R. et al. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. **PLOS ONE**, v. 8, n. 12, p. 24, 2 dez. 2013.

INGERSKI, L. M. et al. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: A review of measures. **Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 4, p. 528–534, 2011.

JUNG, O. et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 4, p. 766–774, 2013.

KELLY, M.; MCCARTHY, S.; SAHM, L. J. Knowledge, attitudes and beliefs of patients and carers regarding medication adherence: A review of qualitative literature. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 12, p. 1423–1431, 2014.

KRIPALAMI, S.; YAO, X.; HAYNES, B. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. **Arch Intern Med.**, v. 167, p. 540–550, 2007.

KROUSEL-WOOD, M. et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood

pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. **Current opinion in cardiology**, v. 19, n. 4, p. 357–62, 2004.

KROUSEL-WOOD, M. et al. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. **Curr Opin Cardiol**, v. 20, p. 296–300, 2005.

KRUEGER, K. P.; BERGER, B. A.; FELKEY, B. Medication Adherence and Persistence : A Comprehensive Review. v. 22, n. 4, p. 319–362, 2005.

KUNTZ, J. L. et al. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. **Patient Education and Counseling**, v. 97, n. 3, p. 310–326, 2014.

LABA, T. L. et al. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: A systematic review. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 6, p. 2430–2440, 2013.

LAM, W. Y.; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An Overview. **BioMed research international**, v. 2015, p. 217047, 2015.

LEHMANN, A. et al. Assessing medication adherence: Options to consider. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 1, p. 55–69, 2014.

LOOK, K. A. Value-based insurance design and medication adherence: opportunities and challenges. **The American journal of managed care**, v. 21, n. 1, p. e78-90, 2015.

MACHADO, M. et al. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 11, p. 1770–1781, 2007.

MAIMARIS, W. et al. The Influence of Health Systems on Hypertension Awareness, Treatment, and Control: A Systematic Literature Review. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 7, 2013.

MANN, B. S. et al. Association between drug insurance cost sharing strategies and outcomes in patients with chronic diseases: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. 1–8, 2014.

MCDONALD, H. P.; GARG, A. X.; HAYNES, R. B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 22, p. 2868–2879, 2002.

MISTRY, N. et al. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. **Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA**, v. 22, n. e1, p. e177–e193, 2015.

MORRISON, A.; WERTHEIMER, A. I.; BERGER, M. L. Interventions to improve antihypertensive drug adherence: A quantitative review of trials **Formulary**, 2000.

NIEUWLAAT, R. et al. Interventions for enhancing medication adherence. In: NIEUWLAAT, R. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. p. 2–4.

PARK, L. G.; HOWIE-ESQUIVEL, J.; DRACUP, K. A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. **Journal of Advanced Nursing**, v. 70, n. 9, p. 1932–1953, 2014.

PETERSON, A. M.; TAKIYA, L.; FINLEY, R. Meta_Analysis of Trials on Interventions to Improve Medication Adherence. **Am J Health Syst Pharm**, v. 60, n. 7, p. 1–11, 2003.

RADHAKRISHNAN, K. The efficacy of tailored interventions for self-management outcomes of type 2 diabetes, hypertension or heart disease: A systematic review. **Journal of Advanced Nursing**, v. 68, n. 3, p. 496–510, 2012.

RASH, J. A. et al. Adherence to Antihypertensive Medications: Current Status and Future Directions. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 8, n. 12, p. 1–13, 2014.

RICH, A. et al. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 38, n. 4, p. 673–688, 2015.

ROBERTS, M. E.; WHEELER, K. J.; NEIHEISEL, M. B. Medication adherence part three: Strategies for improving adherence. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 26, n. 5, p. 281–287, 2014.

RUPPAR, T. M. et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Improvement of Medication Adherence. **International Journal of Behavioral Medicine**, v. 22, n. 6, p. 699–708, 2015.

SARAYANI, A. et al. A comprehensive review of adherence to diabetes and cardiovascular medications in Iran; implications for practice and research. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 12, n. 1, p. 57, 2013.

SIMPSON, S. H. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. **Bmj**, v. 333, n. 7557, p. 15, 2006.

TEETER, B. S.; KAVOOKJIAN, J. Telephone-based motivational interviewing for medication adherence: a systematic review. **Translational Behavioral Medicine**, v. 4, n. 4, p. 372–381, 2014.

UHLIG, K. et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intern Med**, v. 159, n. 3, p. 185–194, 2013.

VAN CAMP, Y. P.; VAN ROMPAEY, B.; ELSEVIERS, M. M. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 4, p. 761–770, 2013.

VAN DALEM, J.; KRASS, I.; ASLANI, P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n.

2, p. 295–311, 2012.

VERBERK, W. J. et al. Home Blood Pressure Measurement. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 5, p. 743–751, 6 set. 2005.

VIERA, A. J.; JAMIESON, B.; DEALLEAUME, L. Clinical inquiries. How effective are hypertension self-care interventions? **The Journal of family practice**, v. 56, n. 3, p. 229–231, 2007.

VISWANATHAN, M. et al. Annals of Internal Medicine Review Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. **Ann Intern Med**, p. 785–795, 2012.

VRIJENS, B. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p. 691–705, 2012.

WHEELER, K. J.; ROBERTS, M. E.; NEIHEISEL, M. B. Medication adherence part two: Predictors of nonadherence and adherence. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 26, n. 4, p. 225–232, 2014.

XU, A.; CHOMUTARE, T.; IYENGAR, S. Persuasive attributes of medication adherence interventions for older adults: A systematic review. **Technology and Health Care**, v. 22, n. 2, p. 189–198, 2014.

Apêndice E: Registro do Protocolo da *Overview* no PROSPERO

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 **Review title**
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
Treatment adherence in hypertensive patients: overview of systematic reviews
- 2 **Original language title**
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
- 3 **Anticipated or actual start date**
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
07/09/2016
- 4 **Anticipated completion date**
Give the date by which the review is expected to be completed.
04/01/2017
- 5 **Stage of review at time of this submission**
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 **Named contact**
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
Aline Santos
- 7 **Named contact email**
Enter the electronic mail address of the named contact.
aline_farmacia2010@hotmail.com
- 8 **Named contact address**
Enter the full postal address for the named contact.
Federal University of Sergipe
- 9 **Named contact phone number**
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
5579999002817
- 10 **Organisational affiliation of the review**
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.
Federal University of Sergipe

Website address:

- 11 Review team members and their organisational affiliations
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Professor	Aline	Santos	Federal University of Sergipe
Professor	Carlos	Souza	Federal University of Sergipe
Professor	Wellington	Silva	Federal University of Sergipe
Professor	Francilene	Silva	Federal University of Sergipe

- 12 Funding sources/sponsors
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.
Federal University of Sergipe; Research Center for Pharmaceutical Care and natural products and herbal medicines
- 13 Conflicts of Interest
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.
Are there any actual or potential conflicts of interest?
None known
- 14 Collaborators
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

- 15 Review question(s)
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.
What strategies and factors related to adherence of antihypertensive pharmacotherapy?
- 16 Searches
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.
Search strategy: This research included systematic reviews on hypertension and treatment adherence, published by January 2018. Reviews not in Portuguese, Spanish and English, not available in full, integrative reviews, state of the art and literature reviews were excluded from this study. Systematic reviews that reported chronic cardiovascular diseases (eg. angina pectoris, heart failure, dyslipidemia) and other diseases such as Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), asthma and diabetes were not part of this research. The descriptors were adopted for each database and combined through boolean algorithms (OR, AND and NOT). Formal screening of search results against eligibility criteria: Two independent reviewers performed the study selection, analyzing titles, abstracts and, after that, the full article for those that met the eligibility criteria. Studies were included by consensus between the two reviewers or with the participation of a third reviewer when necessary. Sources: The search was carried out in the databases PubMed/Medline, Cochrane, Scopus, Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), a manual search was performed by means of reference analysis. Filters: No filters were used. Types of study to be included Inclusion criteria: Articles published in English; Portuguese and Spanish. Systematic reviews that describe on hypertension and pharmacological treatment.
- 17 URL to search strategy
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

- 18 **Condition or domain being studied**
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Increasing morbidity and mortality rates caused by hypertension and expenses generated in health have been a serious public health problem. Adherence to treatment is critical to work around this problem. There are a lot of studies about the theme, but rarely all potential interventions for development are addressed in a single systematic review, leaving a gap for decisions in clinical practice, which explains the importance of preparing an overview able to compile the relevant review information on adherence in hypertensive patients evaluating their methodological quality and clinical impact by providing subsidies and information necessary for future research and structuring of professional practice models.
- 19 **Participants/population**
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
hypertensive patients
- 20 **Intervention(s), exposure(s)**
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
This research will focus on adherence to drug therapy in patients with high blood pressure (BP) according to the following outcomes: interventions to improve adherence, accession assessment methods (direct and indirect), socioeconomic factors, factors related to disease and co-morbidities, monitoring and compliance.
- 21 **Comparator(s)/control**
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
Not applicable.
- 22 **Types of study to be Included**
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
Systematic Review's.
- 23 **Context**
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 **Primary outcome(s)**
Give the most important outcomes.
Interventions to improve adherence to antihypertensive drug therapy

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 **Secondary outcomes**
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
Methods that assess adherence of patients with hypertension Instruments to assess adherence to pharmacotherapy
Factors influencing adherence to pharmacotherapy

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 **Data extraction (selection and coding)**
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
Records retrieved in the searches will be exported to an Mendeley file. Two independent reviewers will perform the selection first screening by analyzing titles and abstracts. A second appraisal of full-text articles will be performed to identify those that meet the eligibility criteria. Studies will be included by consensus between the two reviewers or with the participation of a third reviewer when necessary. Data of each included study will be extracted, by two independent reviewers, using a previously standardized instrument that includes the study characteristics (i.e. evaluated outcomes, data collection method, period collection of data and number of patients involved). The evaluation of the quality of systematic reviews was performed by the AMSTAR instrument. This instrument evaluates

the quality of systematic reviews, constructed from the analysis and updating of other instruments, empirically validated, and is generic, ie lends itself to assess systematic reviews of all areas.

- 27 Risk of bias (quality) assessment
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.
Quality assessment and risk of bias analyzed by AMSTAR
- 28 Strategy for data synthesis
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.
A qualitative analysis on what will be accomplished by the following items will be held: 1) Authors 2) Number of studies included in the review 3) Delineation of studies 4) Objective of the study 5) adherence evaluation methods 6) Major outcomes 7) Authors' conclusions 8) Methodological quality
- 29 Analysis of subgroups or subsets
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.
Not applicable.

Review general information

- 30 Type and method of review
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Other

Cardiovascular

Systematic Overview
- 31 Language
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.
English

Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
Brazil
- 33 Other registration details
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
Give the citation for the published protocol, if there is one.
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

- 36 **Keywords**
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)
- 37 **Details of any existing review of the same topic by the same authors**
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 **Current review status**
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Ongoing
- 39 **Any additional information**
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 **Details of final report/publication(s)**
This field should be left empty until details of the completed review are available.
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
Give the URL where available.